

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 30 日 (30.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/058790 A1

(51) 国際特許分類: C07C 59/66, 59/72, 65/24,
69/734, 69/92, 235/38, C07D 207/08, 207/16, 207/22,
231/12, 231/14, 263/26, 263/32, A61K 31/192, 31/216,
31/40, 31/415, 31/421 // C07M 7:00

島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式
会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019456

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京
都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルバ人
形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 17 日 (17.12.2004)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-422431 2003 年 12 月 19 日 (19.12.2003) JP
特願 2004-101378 2004 年 3 月 30 日 (30.03.2004) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

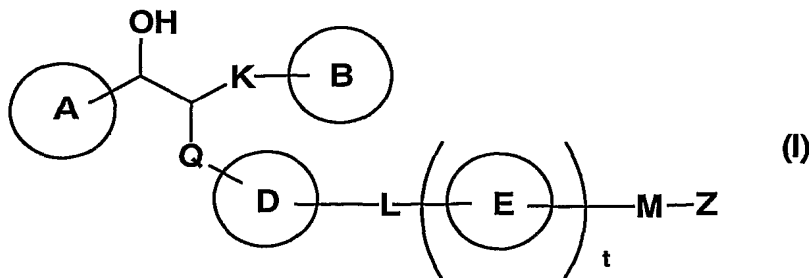
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 元之
(TANAKA, Motoyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社内 Osaka (JP). 中出 眞嗣 (NAKADE, Shinji)
[JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台 1 7 番地
2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 高岡 義和
(TAKAOKA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOUNDS HAVING LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTOR ANTAGONISM AND USES THEREOF

(54) 発明の名称: リゾホスファチジン酸受容体拮抗作用を有する化合物およびその用途



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I), salts of the same, solvates of both, or prodrugs thereof: (I) (wherein each symbol is as defined in the description). Since the compounds of the invention bind to LPA receptors (particularly EDG-2) and thus antagonize them, they are useful in the prevention and/or treatment of urologic diseases (such as

symptoms due to prostatic hypertrophy or neurogenic bladder; tumor of spinal cord; intervertebral disk hernia; spinal canal stenosis; symptoms caused by diabetes; obstruction of lower urinary tract; inflammatory diseases of lower urinary tract; and polyuria), cancer-related diseases, proliferative diseases, inflammatory diseases, immunopathies, diseases due to secretion disturbance, brain-related diseases and/or chronic diseases.

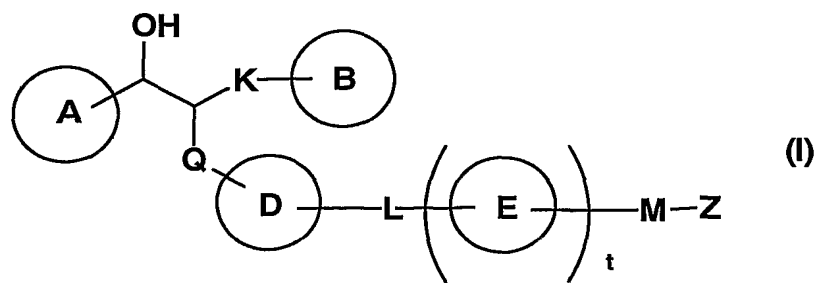
[続葉有]

WO 2005/058790 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書記載通り。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグに関する。本発明化合物は、L P A 受容体 (特に、E D G - 2) に結合し拮抗するため、泌尿器系疾患 (前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、脊髓腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路の閉塞疾患、下部尿路の炎症性疾患、多尿)、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患および／または慢性疾患の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

リゾホスファチジン酸受容体拮抗作用を有する化合物およびその用途

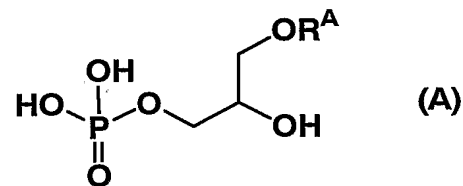
5 技術分野

本発明は、医薬として有用なリゾホスファチジン酸受容体（特に、EDG-2）拮抗作用を有する化合物、その製造方法および用途に関する。

背景技術

- 10 細胞膜からホスホオリパーゼの働きによりエイコサノイド、血小板活性化因子（Platelet activating factor ; PAF）など様々な脂質メディエーターが産生されることが知られている。

一般式（A）



- 15 [式中、 R^A はアシル基、アルケニル基またはアルキル基を表わす。]で示されるリゾホスファチジン酸（以下、LPAと略記する。）は細胞膜または血中に存在するリン脂質から合成され情報伝達物質として作用し、細胞内に様々なシグナルを伝えることのできる脂質である。その中で、天然に存在するLPAはL- α -LPAである。
- 20 最近3種のLPA受容体サブタイプの存在が明らかになり、これらの生理作用がLPA受容体を介していることが、徐々に証明されてきている。3種のLPA受容体はEDG（Endothelial differentiation gene）-2、4、7と呼ばれており、スフィンゴシン-1リン酸受容体のEDG-1、3、5、

6、8と同様にEDG受容体ファミリーの一部を形成している。なお、EDG-2はLPA1、VZG (Ventricular zone gene) -1とも呼ばれている (Mol. Pharmacol., 2000, Dec; 58(6): 1188-96)。LPA受容体はLPAと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。LPA受容体に結合しうるGタンパク質としてはGs、Gi、Gqなどが知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、また逆の増殖抑制作用などの応答に関与するとされる。さらに、Gタンパク質の下流にはMAPキナーゼ系が連動しており、LPA受容体は多彩なシグナルを伝達することが分かってきた。

- 10 また、LPA受容体サブタイプは生体の広範囲に分布しているが、サブタイプによってそれらの局在様式が異なることから、それぞれの受容体の役割は組織により異なると考えられている。

 LPAが惹起する薬理作用として、ラット血圧の上昇、ラット結腸およびモルモット回腸の収縮現象などが知られている (J. Pharm. Pharmacol., 1991, 43, 774, J. Pharm. Pharmacol., 1982, 34, 514)。また、LPAがEDG-2を介して尿道の収縮に関与すること (WO02/62389 パンフレット参照)、LPAが膵液の分泌を抑制すること (WO03/07991 パンフレット参照)、およびLPAが慢性疾患に関与すること (WO04/02530 パンフレット参照) が知られている。

- 20 その他、LPAと癌との関連性については、これまでにLPAが前立腺由来上皮癌細胞の増殖 (J Cellular Physiol., 1998, 174, 261)、卵巢癌細胞の増殖を亢進させることなどが知られている (J. Urol., 2000, 163, 1027)。

 また、癌細胞以外にもLPAが気道平滑筋細胞 (Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2002, 282(1):L91)、線維芽細胞 (Mol. Cell Biol., 1998, 18(12):7119)、メサングウム細胞 (Clin. Science, 1999, 96, 431)、肝細胞、
25 肝ステロイド細胞 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, 248, 436)、

血管平滑筋細胞 (Am. J. Physiol., 1994, 267, (Cell Physiol.36):C204)、血管内皮細胞 (Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2000, 278(3):C612)、グリア細胞/シュワン細胞 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 5233)、脂肪細胞 (J.Clin.Invest., 1998 101, 1431) など様々な細胞増殖に関与することが知られている。特に、グリオブラストーマに関与することが知られており、EDG-2拮抗薬は、グリオブラストーマが関与する疾患（例えば、脳腫瘍など）の予防および／または治療剤となると考えられる。また、細胞増殖以外には癌細胞を始めとして、炎症細胞の細胞遊走にLPAが関与することが知られている (Biochem Biophys Res Commun., 1993, 15;193(2) 497)。その他にはLPAの免疫細胞の増殖・サイトカイン放出制御作用 (J.Immunol., 1999, 162, 2049)、血小板凝集作用 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 1981, 99, 391)、が知られている。さらにはLPA受容体の一つであるEDG-2のノックアウトマウスの解析から、EDG-2は脳の機能および痛みと関連することが分っている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97,13384, Nat. Med., 2004 Jul;10(7):712)。

これらのことより、LPA受容体に拮抗する薬剤は、種々の疾患、例えば、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、および／または慢性疾患などの予防および／または治療に有用である。

泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患などが挙げられ、これらに伴う症状として排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー (Shy-Drager) 症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状（排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、

夜間頻尿、排尿痛など)としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、例えば、下部尿路症(例えば、下部尿路の閉塞疾患など)、下部尿路の炎症性疾患(感染など)、間質性膀胱炎、多尿などが挙げられ、これらの疾患は該LPA受容体拮抗薬によって抑制される。

- 5 癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髓腫、多発性骨髓腫、カポジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、大腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、脾臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該LPA受容体拮抗薬によって抑制される。

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患(例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成(バセドウ病を含む)、肺炎症、ネフローゼ症候群、および骨粗しょう症)、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

- 15 炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、腎症(例えば、IgA腎症など)、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

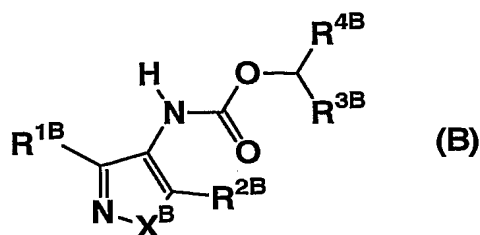
分泌障害としては、例えば、自律神経系異常による分泌障害などが挙げられ、自律神経系異常による分泌障害としては、例えば、シェーグレン(Sjogren)症候群などが挙げられる。

- 20 脳・神経関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。また、痛みに関する神経性疾患としては癌性疼痛、慢性骨盤痛症候群、痛覚過敏症、アロディニアなどが挙げられる。

慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー

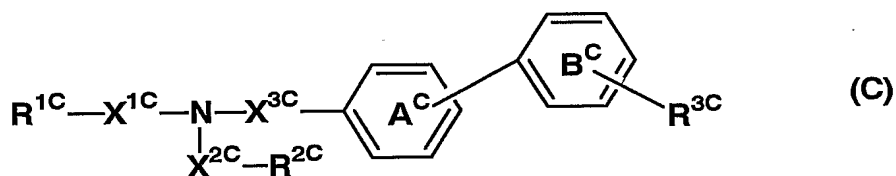
- 25 性皮膚炎、肝硬変、脂肪肝、慢性下痢、慢性便秘などが挙げられる。

LPA受容体拮抗作用を有する化合物として、一般式(B)



〔式中、 R^{1B} は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、またはハロゲン原子を表わし、 R^{2B} は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、またはハロゲン基を表わし、 R^{3B} は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表わし、 R^{4B} は、(a) 置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(b) 置換あるいは無置換のアルキル基、および(c) 置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表わし、 X^B は酸素原子あるいは硫黄原子を表わす。但し、 R^{3B} と R^{4B} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって5～10員環構造を形成してもよく、また、 R^{3B} が水素原子である場合、 R^{4B} はメチル基を除く基を表わす。〕で示される化合物またはその塩が知られている(WO01/60819パンフレット参照)。

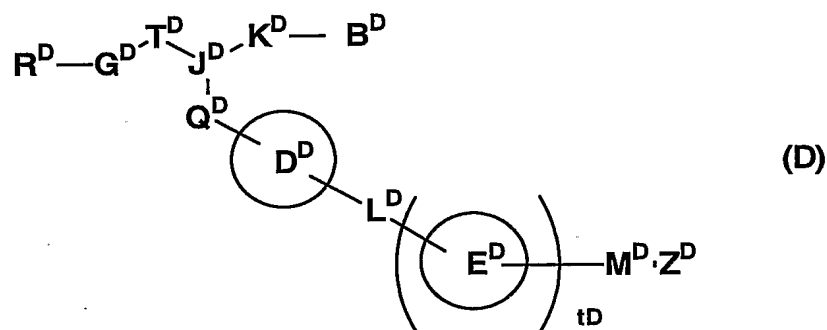
15 また、アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物として、一般式 (C)



[式中、 R^{1C} は未置換であるか、またはハロゲンもしくはヒドロキシにより置換された脂肪族炭化水素基であり； X^{1C} はCO、SO₂もしくは-O-C(=O)-であり、ここでカルボニル基の炭素原子は式(C)に示される窒素原子に結合しており； X^{2C} は未置換であるか、またはヒドロキシ、カルボキシ、

アミノ、グアニジノまたは脂環式もしくは芳香族基によって置換された二価の脂肪族炭化水素基であるか、または二価の脂環式炭化水素基であり、脂肪族炭化水素の炭素原子はさらに二価の脂肪族炭化水素基によって架橋することが可能であり； R^{2C} は所望によりエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ、置換もしくは未置換アミノ、所望によりアセタール化されるホルミル、1H-テトラゾール-5-イル、ピリジル、所望によりエーテル化されるヒドロキシ、 $S(O)_{mC}-R^C$ （ここで、 mC は0、1もしくは2であり、 R^C は水素もしくは脂肪族炭化水素基である。）、アルカノイル、未置換もしくはN-置換スルファモイルまたは $PO_{nC}H_2$ （ここで、 nC は2または3である。）であり； X^{3C} は二価の脂肪族炭化水素であり； R^{3C} はカルボキシ、5-テトラゾリル、 SO_3H 、 PO_2H_2 、 PO_3H_2 またはハロアルキルスルファモイルであり；さらに環 A^C および B^C は互いに独立に置換されているか、または未置換である。］で示される化合物またはその塩が知られている（特開平4-235149号公報参照）。

15 また、一般式 (D)



[式中、 R^D は置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、 G^D は、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、 T^D は $-CH_2-$ または置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有する主鎖の原子数1個のスペーサーを表わし、 J^D は、窒素原子または炭素原子を表わし、 B^D は、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基

または置換基を有していてもよい環状基を表わし、 K^D は、(1)結合手または(2)
 R^D の環状基の置換基、環 D^D もしくは環 D^D の置換基と一緒に環を形成
していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、 Q^D は、(1)結
5 合手または(2) R^D の環状基、 R^D の環状基の置換基もしくは K^D と一緒にな
って環を形成していてもよい主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、
環 D^D はさらに置換基を有していてもよい環状基を表わし、 L^D は結合手また
は主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし、環 E^D はさらに置換基を有し
ていてもよい環状基を表わし、 M^D は結合手または主鎖の原子数1～8個のス
10 ぺーサーを表わし、 Z^D は酸性基を表わし、 t^D は0または1を表わす。]で
示される化合物またはその塩がEDG-2拮抗活性を有することが知られて
いる(WO04/31118パンフレット参照)。

発明の開示

泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害に
15 よる疾患、脳関連疾患および／または慢性疾患などの予防および／または治
療剤は、医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なLPA受
容体(特に、EDG-2)拮抗薬の開発が切望されている。

本発明者らは、LPA受容体(特にEDG-2)に拮抗作用を示す化合物
を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物がかかる
20 目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

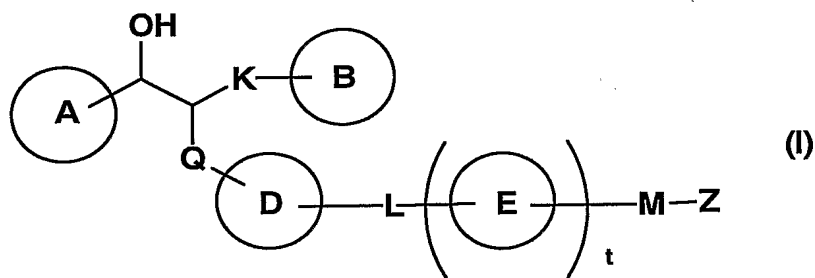
本発明は、LPA受容体に拮抗作用を示すことにより、種々の疾患の治療
薬となり得る新規な化合物を提供する。例えば、一般式(I)で示される本
発明化合物は、血圧に影響しない泌尿器系疾患などの予防および／または治
療薬となる可能性がある。

25 一般式(I)で示される本発明化合物は、これまで知られていない新規な
化合物である。また、本発明の一般式(I)で示される化合物は優れた薬物

動態学的特性（例えば、高いBA（生物学的利用能）、長時間にわたる持続性など）を有する。

本発明は、

[1] 一般式 (I)

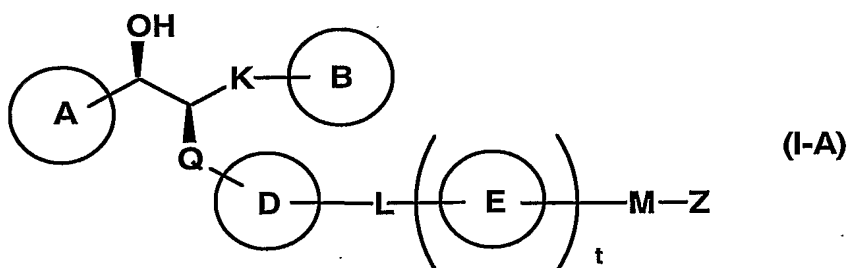


5

[式中、環Aおよび環Bはそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし、K、QおよびMはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、環Dおよび環Eはそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし、Lは結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし、Zは酸性基を表わし、tは0または1の整数を表わす。]

10 示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

[2] 一般式 (I) で示される化合物が、光学活性な一般式 (I-A)



15 [式中、 は、β配置を表わし、その他の記号は、前項 [1] 記載と同じ意味を表わす。]

[3] 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環である前項 [1] 記載

の化合物、

[4] Kが置換されていてもよいC 1～4アルキレン基である前項[1]記載の化合物、

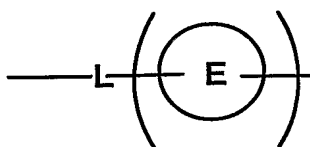
5 [5] 環Bが置換基を有していてもよいインダン環である前項[1]記載の化合物、

[6] Qが置換されていてもよいメチレン基または置換されていてもよいエチレン基である前項[1]記載の化合物、

[7] 環Dが置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピラゾール環または置換基を有していてもよいピロール環である前項

10 [1]記載の化合物、

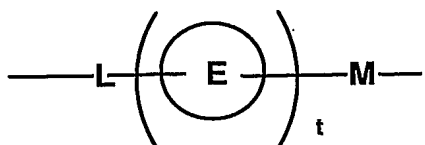
[8] Zが-COOH、-CONHSO₂R¹基(R¹は置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)またはテトラゾリル基である前項[1]記載の化合物、

[9]  が置換されていてもよいメチレン、

15 置換されていてもよいエチレン、置換されていてもよいプロピレンまたは置換されていてもよいエテニレン基である前項[1]記載の化合物、

[10] 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環であり、環Bが置換基を有していてもよいインダン環であり、環Dが置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピラゾール環または置換基を有して

20 いてもよいピロール環であり、

 が置換されていてもよいメチレン、置換され

ていてもよいエチレン、置換されていてもよいプロピレンまたは置換されて

いてもよいエテニレン基であり、Zが $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 基(R^1 は前項[8]と同じ意味を表わす。)またはテトラゾリル基である前項[1]記載の化合物、

- [11] (1) {1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-イン
5 デン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)
-3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、(2) (1-
{ (2S) -2-[(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)
(ヒドロキシ) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロー
ル-3-イル) 酢酸、(3) {1-[(2S, 3S) -2-(1, 3-ベンゾジ
10 オキソール-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェ
ニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
(4) {1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2
-イルメチル) -3-ヒドロキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニ
ル) プロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、(5) {1-[(2S, 3
15 S) -3-(4-アセチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -2-(2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-ヒドロキシプロピル]
-1H-ピロール-3-イル} 酢酸、(6) {1-[(2S, 3S) -2-(2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(4-エチル-3,
5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-
20 3-イル} 酢酸、(7) 3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル}
プロパン酸、(8) 3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-2-イルメチル) -3-ヒドロキシ-3-(3, 4, 5-トリ
25 リメトキシフェニル) プロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
(9) 3-{1-[(2S, 3S) -3-(4-アセチル-3, 5-ジメトキシ

フェニル) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)
- 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、(10)
3 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
2-イルメチル) - 3 - (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3
5 -ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、(11) 2
- {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-
イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒド
ロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} - N - (メチルスルホニル)
アセトアミド、(12) [1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1
10 H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチル
フェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 4 - (メトキシカルボニル) - 1
H-ピロール-3-イル] 酢酸、(13) N - (3 - {1 - [(2S, 3S) -
2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3,
5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H
15 -ピロール-3-イル} プロパノイル) - 2-メチルベンゼンスルホンアミ
ド、(14) (2E) - 3 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ
- 1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル}
アクリル酸、(15) 2 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ
20 - 1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル}
- 2-メチルプロパン酸および (16) (2E) - 3 - {1 - [(2S, 3S)
- 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3,
5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H
25 -ピロール-3-イル} - 2-メチルアクリル酸からなる群から選ばれる前
項 [1] 記載の化合物、

[12] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物、

[13] LPA受容体拮抗薬である前項[12]記載の医薬組成物、

[14] LPA受容体がEDG-2である前項[13]記載の医薬組成物、

5 [15] 泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患または慢性疾患の予防および／または治療剤である前項[12]記載の医薬組成物、

[16] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与すること
10 を特徴とする哺乳動物におけるEDG-2介在性疾患の予防および／または治療方法、

[17] EDG-2介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの使用および

15 [18] 前項[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグとLPA受容体拮抗薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、抗コリン薬、 5α -リダクターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる1種以上の薬とを組み合わせるなる医薬に関する。

一般式(I)中、環Aまたは環Bによって表わされる「置換基を有している
20 てもよい環状基」および環Dまたは環Eによって表わされる「さらに置換基を有しているもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。該炭素環としては、例えば、C3~15の単環または多環式炭素環、スピロ結合した多環式炭素環または架橋した多環式炭素環などが挙げられる。C3~15の単環または多環式炭素環には、C3~
25 15の単環または多環式不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペン

タン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマントラン、ノルアダマントラン環などが挙げられる。このうち、C3~15の単環または多環式芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、インデン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環などが挙げられる。該複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環または多環式複素環、スピロ結合した多環式複素環または架橋した多環式複素環などが挙げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環または多環式複素環には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環または多環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、

ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラ
ン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソ
オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、
オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジ
5 ザール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インド
ール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベ
ンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、
キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、
ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾ
10 ル、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、
ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチ
アゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベ
ンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、
 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、
15 ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、
チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリ
ジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、
トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリ
ン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、
20 ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジ
ン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、
テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テト
ラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒド
ロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロ
25 フラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒ
ドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラ

ン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチ
オピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエ
ピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾ
ール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオ
5 キサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチ
アゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ
アゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、
ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾ
リジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサ
10 ジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒ
ドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、
テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチ
アジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒド
ロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロ
15 チアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロ
チアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パー
ヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、イン
ドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、
ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾ
20 チオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、
パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロイン
ダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、
ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリ
ン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、
25 ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジ
ン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキ

サリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベン
5 ゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テト
10 ラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサイン
15 ダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環などが挙げられる。スピロ結合した多環式複素環としては、例えば、アザスピロ[4.4]ノナン、アザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.5]ウンデカン環などが挙げられる。架橋した多環式複素環としては、例えば、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタ
20 ン、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン環などが挙げられる。このうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環または多環式芳香族複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、
25 フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、

イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環などが挙げられる。環Aまたは環Bによって表わされる「置換基を有していてもよい環状基」および環Dまたは環Eによって表わされる「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えば、(a) 置換されていてもよいアルキル基、(b) 置換されていてもよいアルケニル基、(c) 置換されていてもよいアルキニル基、(d) 置換基を有していてもよい炭素環基、(e) 置換基を有していてもよい複素環基、(f) 置換されていてもよい水酸基、(g) 置換されていてもよいメルカプト基、(h) 置換されていてもよいアミノ基、(i) 置換されていてもよいカルバモイル基、(j) 置換されていてもよいスルファモイル基、(k) カルボキシ基、(l) アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなどのC 1～6アルコキシカルボニル基など）、(m) スルホ基、(n) スルフィノ基、(o) ホスホノ基、(p) ニトロ基、(q) オキソ基、(r) チオキソ基、(s) シアノ基、(t) アミジノ基、(u) イミノ基、(v) ジヒドロボロノ基、(w) ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(x) アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどのC 1～6アルキルスルフィニル基など）、(y) アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニルなどのC 6～10アリールスルフィニル基など）、(z) アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC 1～6アルキルスルホニル基など）、(aa) アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニルなどのC 6～10

アリールスルホニル基など)、(bb) アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイルなどのC 1～6 アルカノイル基、例えばベンゾイルなどのC 6～10 アリールカルボニル基など) などが挙げられる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの直鎖状または分枝状のC 1～10 アルキル基などが挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては例えば、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C 1～6 アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、C 1～6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシなど)、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシなど)、炭素環 (前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。)、複素環 (前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などが挙げられる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基などの直鎖状または分枝状のC 2～10 アルケニル基などが挙げられる。ここでアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、
5 デシニル、デカジイニル基などの直鎖状または分枝状のC 2～10アルキニル基などが挙げられる。ここでアルキニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素
10 環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のC 1～10アルキル基（前記「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C 2～10アルケニル基（前記「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C 2～10アル
15 キニル基（前記「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表わす。）、水酸基、C 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、メルカプト基、C 1～6アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、
20 イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなど）、アミノ基、モノーまたはジ- C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロ
25 ピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノなど）、ハロゲン原子（前記したものと同じ意味を表わす。）、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル

基、トリフルオロメトキシ基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。

- 5 ここで複素環の置換基としては前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいメルカプト基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば、(i) 置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同一意味を表わす。）、(ii) 置換されていてもよいアルケニル基（前記したものと同一意味を表わす。）、(iii) 置換されていてもよいアルキニル基（前記したものと同一意味を表わす。）、(iv) 置換基を有していてもよい炭素環基（前記したものと同一意味を表わす。）、(v) 置換基を有していてもよい複素環基（前記したものと同一意味を表わす。）、(vi) アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、
- 10 ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどのC 1～6 アルカノイル基またはそれらの異性体基など、例えば、ベンゾイルなどのC 6～10 芳香族炭素環カルボニルなど）、(vii) 置換されていてもよいカルバモイル基（後記したものと同一意味を表わす。）、(viii) アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC 1～6 アルキルスルホニル基など）、(ix) アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニルなどのC 6～10 アリールスルホニル基など）などが挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N－モノーC 1～6 アルキルカルバモイル（例えば、N－メチルカルバモイル、N－エチルカルバモイル、N－プロピルカルバモイル、N－イソプロピルカルバモイル、N－ブチルカルバモイル、N－イソブチルカルバモイル、N－（text-ブチル）カルバモイル、N－ペンチルカルバモイル、N
- 15
- 20
- 25

ーヘキシルカルバモイルなど)、N-フェニルカルバモイルなどのN-モノ
ーC 6 ~ 1 0 アリールカルバモイル、N, N-ジC 1 ~ 6 アルキルカルバモ
イル (例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモ
イル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、
5 N, N-ジペンチルカルバモイル、N, N-ジヘキシルカルバモイル、N-
メチル-N-エチルカルバモイルなど)、N, N-ジフェニルカルバモイル
などのN-ジ-C 6 ~ 1 0 アリールカルバモイル、N-C 6 ~ 1 0 アリール
-N-C 1 ~ 6 アルキルカルバモイル (例えば、N-フェニル-N-メチル
カルバモイル、N-フェニル-N-エチルカルバモイル、N-フェニル-N
10 -プロピルカルバモイル、N-フェニル-N-ブチルカルバモイル、N-フ
ェニル-N-ペンチルカルバモイル、N-フェニル-N-ヘキシルカルバモ
イルなど) などが挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいスル
ファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C 1 ~ 6
アルキルスルファモイル (例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチル
15 スルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファ
モイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N-
(tert-ブチル) スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシ
ルスルファモイルなど)、N-フェニルスルファモイルなどのN-モノ-C
6 ~ 1 0 アリールスルファモイル、N, N-ジC 1 ~ 6 アルキルスルファモ
20 イル (例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファ
モイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファ
モイル、N, N-ジペンチルスルファモイル、N, N-ジヘキシルスルファ
モイル、N-メチル-N-エチルスルファモイルなど)、N, N-ジフェニ
ルスルファモイルなどのN-ジ-C 6 ~ 1 0 アリールスルファモイル、N-
25 C 6 ~ 1 0 アリール-N-C 1 ~ 6 アルキルスルファモイル (例えば、N-
フェニル-N-メチルスルファモイル、N-フェニル-N-エチルスルファ

モイル、N-フェニル-N-プロピルスルファモイル、N-フェニル-N-ブチルスルファモイル、N-フェニル-N-ペンチルスルファモイル、N-フェニル-N-ヘキシルスルファモイルなど)などが挙げられる。

- K、QまたはMによって表わされる「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」
- 5 は、原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8個のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンな
- 10 ど）、置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基（例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレンなど）、置換基を有していてもよいC2～8アルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレ
- 15 ン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレンなど)などが挙げられる。ここでC1～8アルキレン基、C2～8アルケニレン基およびC2～8アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(S、SO、SO₂)または置換されていても
- 20 よい窒素原子〔置換基としては、(i)置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(ii)置換基を有していてもよい炭素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iii)置換基を有していてもよい複素環基（前記したものと同じ意味を表わす。）、(iv)アシル基（前記したものと同じ意味を表わす。）などが挙げられる。〕に置き換わっていてもよい。
- 25 ここで「置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基」および「置換基を有していてもよ

いC 2～8アルキニレン基」における「置換基」としては、例えば、置換されていてもよいアルキル基（前記したものと同一意味を表わす。）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換されていてもよい水酸基（前記したものと同一意味を表わす。）、置換されていてもよいアミノ基（前記したものと同一意味を表わす。）、オキソ基、置換されていてもよいイミノ基（例えば、C 1～6アルキルイミノ基、ヒドロキシイミノ基、C 1～6アルコキシイミノ基、シアノイミノ基など）などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。

Lによって表わされる「主鎖の原子数1～3個のスペーサー」としては、原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Lによって示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC 1～3アルキレン基（例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ など）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{CONR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^2\text{CONR}^3-$ 〔基中、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基（前記したものと同一意味を表わす。）を表わす。ここでの「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの直鎖状または分枝状C 1～10アルキル基などが挙げられる。「直

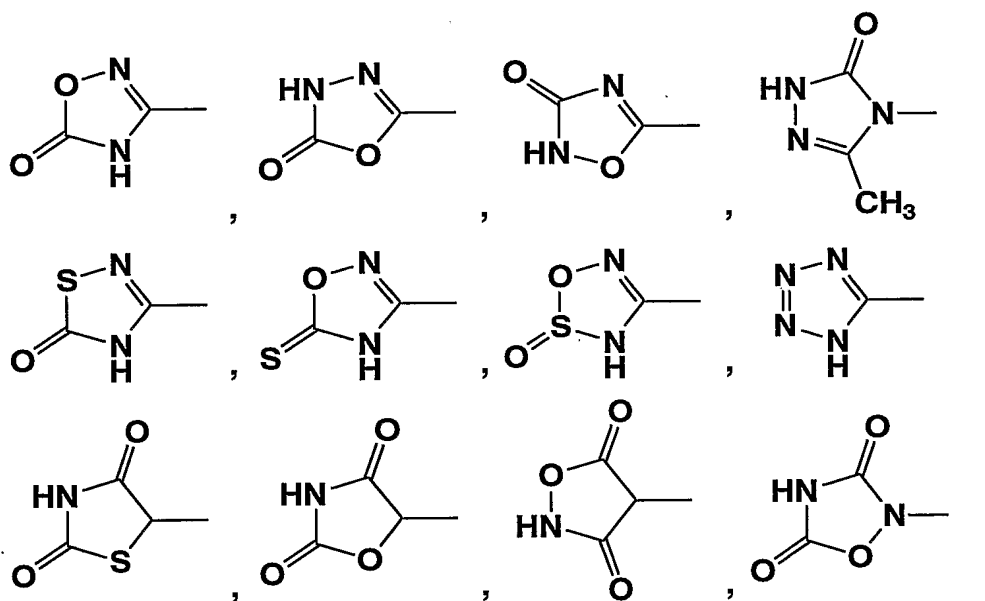
鎖状または分枝状のアルケニル基」としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基などの直鎖状または分枝状C 2～10アルケニル基などが挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基などの直鎖状または分枝状C 2～10アルキニル基などが挙げられる。「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。]などが挙げられる。ここでC 1～3アルキレン基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ基、オキソ基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。

Zによって示される「保護されていてもよい酸性基」としては、 $-COOR^T$ 、 $-SO_2OR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-NR^T SO_2OR^1$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OR^T)(OR^1)$ 、 $-CONR^T R^4$ 、 $-CONR^T SO_2OR^1$ 、 $-CONR^T SO_2R^1$ 、 $-CONR^T SO_2NR^4 R^5$ 、 $-CONR^T OR^1$ 、 $-CONNR^T R^4$ 、 $-CONR^T SO_2R^1$ 、 $-CONR^T SO_2NR^4 R^5$ （基中、 R^T は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基（前記したものと同一意味を表わす。）を表わし、 R^1 は置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基（前記したものと同一意味を表わす。）を表わす。）、 $-CONR^{11} CR^{12} R^{13} CO$

OR^{1T}(基中、 $-\text{NR}^{11}\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{CO}-$ はアミノ酸残基、例えばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸、アスパラギン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、チロシン、セリン、メチオニン、システイン、プロリン、スレオニン、トリプトファン、フェニルアラニンなどの残基を表わす。)、置換基を有していてもよいフェノール($-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$)または置換基を有していてもよい脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基などの各種ブレンステッド酸などが挙げられる。

Zによって示される「保護されていてもよい酸性基」における「酸性基」としては、例えば $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{OR}^1$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})(\text{OR}^1)$ 、 $-\text{CONHR}^4$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{OR}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONNHR}^4$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよいフェノール($-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$)または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基などの各種ブレンステッド酸などが挙げられる。

「ブレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば、





などが挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基などには直鎖の

- 5 ものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在などによる異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体
- 10 （高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表わし、

 は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表わし、

- 15  は、 α 配置と β 配置の任意の比率の混合物であることを表わす。

一般式（I）で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の少ない、水溶性のものが好ま

しい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウムなど）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩など）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミンなど）の塩、酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩など）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩など）など〕が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（エタノールなど）などの溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基によって四級化されたものを表わす。

R^0 基は、C 1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わす。

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

また、一般式 (I) のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により一般式 (I) に変換される化合物をいう。一般式 (I) のプロドラッグとしては、一般式 (I) がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式 (I) が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、
10 ホウ酸化された化合物（例えば、一般式 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；一般式 (I) がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、
15 フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソー1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）などが
20 挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。一般式 (I) のプロドラッグは廣川書店 1990 年刊「医薬の開発」第7巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) に変化するものであってよい。また、一般式 (I) で示
25 される化合物は、同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

一般式 (I) 中、環Aとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC 3 ~ 1 5 の単環または多環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ~ 1 5 員の単環または多環式複素環などであり、より好ましくは、例えば、
5 置換基を有していてもよいC 3 ~ 1 5 の単環または多環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 1 5 員の単環または多環式芳香族複素環などであり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC 5 ~ 6 の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および
10 硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員の単環式芳香族複素環などであり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいチオフエン環などである。環Aの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有
15 していてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいスルファモイル基、カルボキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基、アシル基などであり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、アシル基
20 などであり、最も好ましくは、メチル、エチル、フッ素原子、塩素原子、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、水酸基、アセチル、トリフルオロメトキシ、メチルスルホニル、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、1-ヒドロキシー-1-メチルエチル、1-プロペニル、シアノ基などである。
25 これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ~ 5 個置換していてもよく、好ましくは、無置換または 1 ~ 3 個置換したものである。

Kとして好ましくは、主鎖の原子数が 1 ~ 8 個のスペーサー（例えば、置

換基を有していてもよいC 1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC 2～8アルケニレン基など)であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスペーサー(例えば、置換基を有していてもよいC 1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC 2～4アルケニレン基など)などであり、特に好ましくは、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、エテニレン、プロペニレンなどであり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(S、SO、SO₂)または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(S、SO、SO₂)などであり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子などである。K中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、オキソ基などであり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、水酸基、オキソ基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、無置換または1～2個置換したものである。Kとしてとりわけ好ましくは、例えば、無置換のメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、
—(CH₂)₂—O—基などである。

環Bとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC 3～15の一部が飽和されていてもよい単環または多環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の一部分が飽和されていてもよい単環または多環式芳香族複素環などであり、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいチオフェン環、置換基を有していてもよいインダン環、置換基を有していてもよい1,3-ベンゾジオキソール環、置換基を有していてもよいベンゾフラン環、置換基を有していてもよいペンタン環、置換基を有していてもよいヘキサン環、置換基を有していてもよいヘプタン

- 環、置換基を有していてもよいビシクロ [4. 3] シクロノナン環、置換基を有していてもよいジヒドロインドール環などである。環Bの置換基として好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換されていてもよい水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、オキソ基などであり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子などであり、最も好ましくは、メチル、エチル、プロピル、フッ素原子、塩素原子、メトキシ、エトキシ基などである。これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよく、好ましくは、無置換または 1～2 個置換したものである。
- 10 Qとして好ましくは、主鎖の原子数が 1～8 個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよい C 1～8 アルキレン基または置換基を有していてもよい C 2～8 アルケニレン基など）であり、より好ましくは、主鎖の原子数が 1～4 個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよい C 1～4 アルキレン基、置換基を有していてもよい C 2～4 アルケニレン基など）であり、
- 15 特に好ましくは、主鎖の原子数が 1～2 個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよい C 1～2 アルキレン基など）である。具体的には、例えば、置換されていてもよいメチレン、置換されていてもよいエチレン基などであり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（S、SO、SO₂）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよい。
- 20 i。Qとしてとりわけ好ましくは、例えば、メチレン基、エチレン基、-O-基、-CH₂-O-などである。

- 環Dとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい C 3～15 の単環または多環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環または多環式複素環などであり、より好ましくは、置換基を有していてもよい C 3～15 の単環または多環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよ
- 25

い酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む 3～15 員の単環または多環式芳香族複素環などであり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいオキサゾール、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよいインドール、置換基を有していてもよいトリアゾール、置換基を有していてもよいテトラゾール、置換基を有していてもよいピペリジン、置換基を有していてもよいピロリジン環などである。最も好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン、ピロールまたはピラゾール環である。環 D の置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、オキソ、アミノカルボニル、N, N-ジアルキルアミノカルボニル、N-アルキルアミノカルボニル、アシル基などであり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子などであり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、N-メチルアミノカルボニル、N, N-ジメチルアミノカルボニル、アセチル基などである。これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～5 個置換していてもよく、好ましくは、無置換または 1 個置換したものである。

L として好ましくは、例えば、結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{NH}-$ などであり、より好ましくは、結合手、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ である。

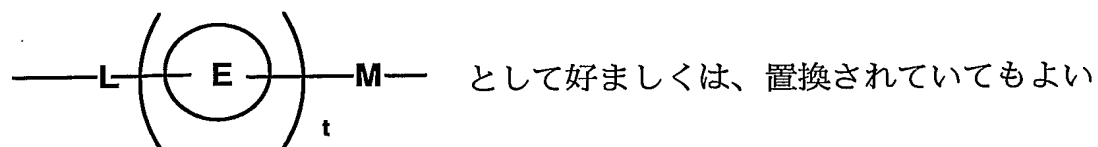
環 E として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい C 3～15 の単環または多環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～1

5 員の単環または多環式複素環などであり、より好ましくは、置換基を有していてもよいC 3～15の単環または多環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環または多環式芳香族複素環などであり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC 5～6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環などであり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環などである。環Eの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子などであり、より好ましくは、例えば、メチル基、塩素原子、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基などである。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、無置換または1個置換したものである。

15 tとして好ましくは、0または1である。

Mとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC 1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC 2～8アルケニレン基などであり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスペーサー（例えば、置換基を有していてもよいC 1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC 2～4アルケニレン基など）であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、プロピレン、エテニレン基などであり、M中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、無置換または1～2個置換したものである。Mとしてとりわけ好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、エテニレンまたはジメチルメチレン基

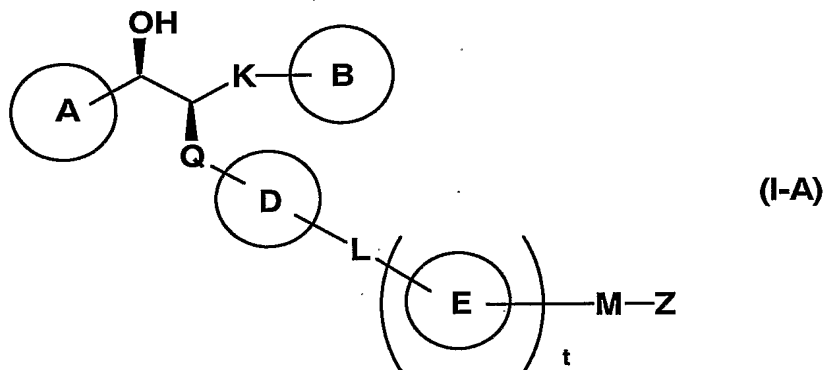
などである。



メチレン、置換されていてもよいエチレン、置換されていてもよいプロピレンまたは置換されていてもよいエテニレンである。

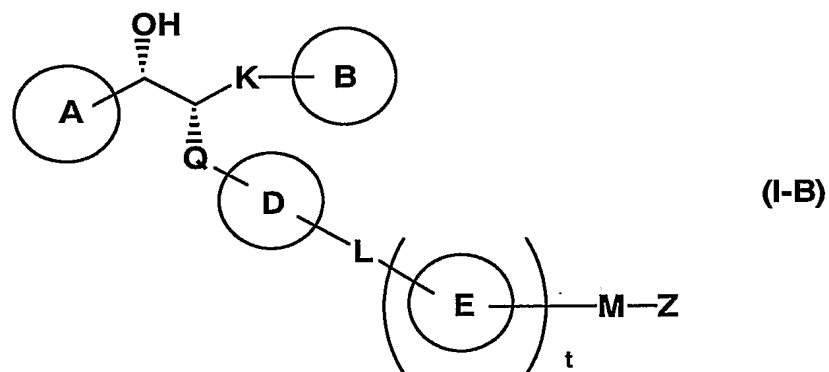
- 5 Zとして好ましくは、例えば、 ---COOH 、 $\text{---CONHSO}_2\text{R}^1$ 、テトラゾリル基などである。 $\text{---CONHSO}_2\text{R}^1$ 基に含まれる R^1 として好ましくは、例えば、置換されていてもよいC1~8アルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基などである。

一般式 (I) で示される化合物のうち、光学活性な一般式 (I-A)



10

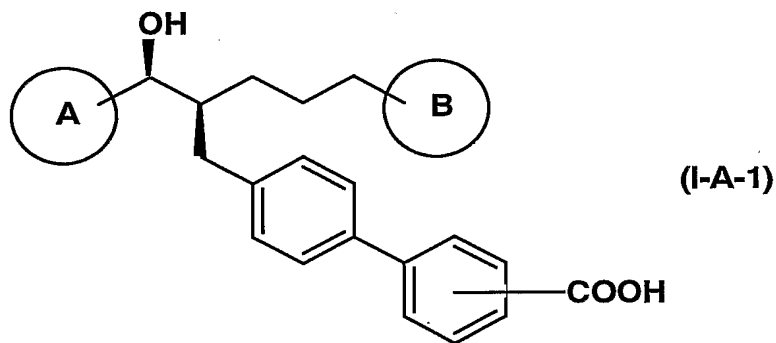
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] または一般式 (I-B)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物が好ましく、特に好ましくは、一般式 (I-A) で示される化合物である。

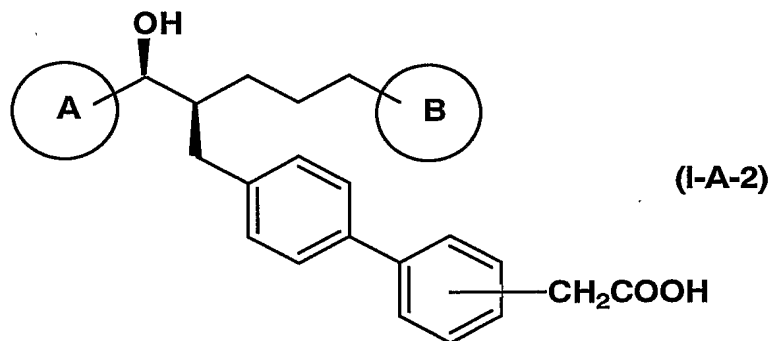
本発明の光学活性な一般式 (I-A) で示される化合物は、100%純粋なものだけでなく、50%を超えて、一般式 (I-A) で示される化合物が含まれてさえいればよい。また、光学活性な一般式 (I-B) は、100%純粋なものだけでなく、50%を超えて、一般式 (I-B) で示される化合物が含まれてさえいればよい。

一般式 (I) で示される化合物のうち、より好ましい化合物としては、例えば、一般式 (I-A-1)



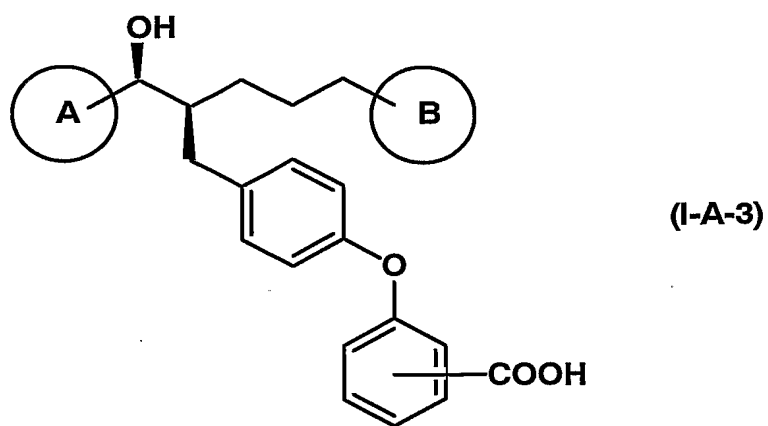
10

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-2)

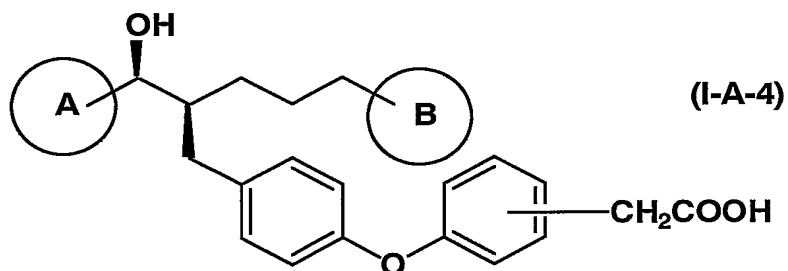


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-A-3)

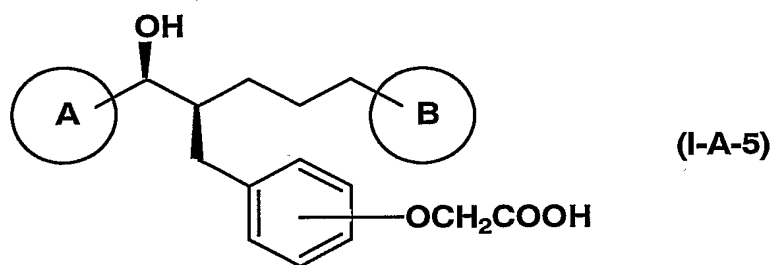
15



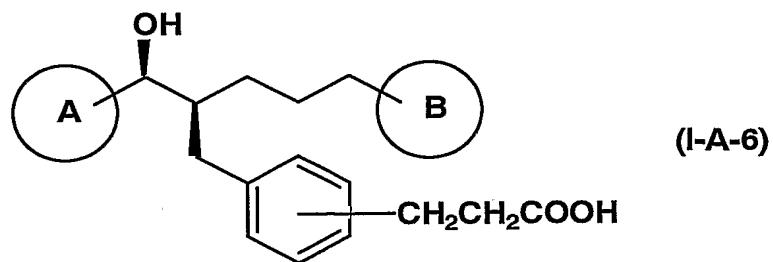
〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕で示される化合物、一般式 (I-A-4)



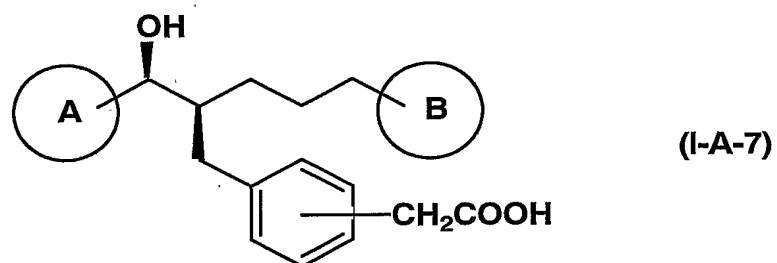
- 5 〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕で示される化合物、一般式 (I-A-5)



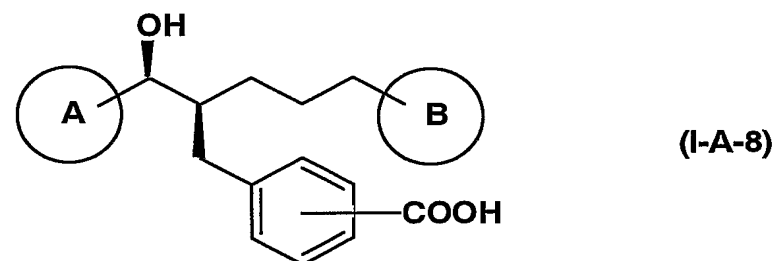
〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕で示される化合物、一般式 (I-A-6)



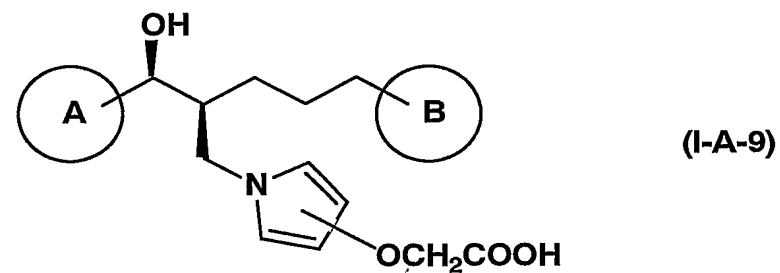
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-7)



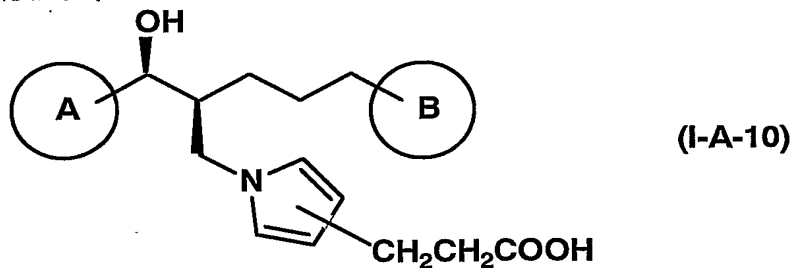
5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-8)



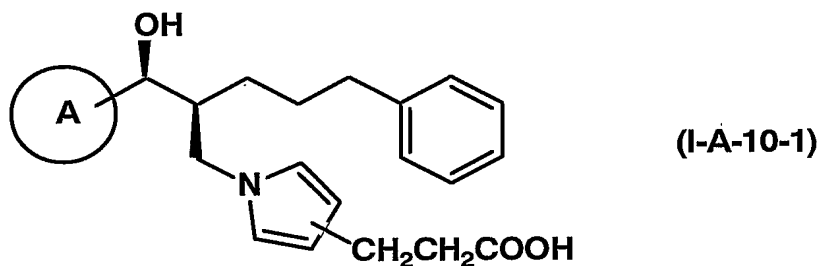
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-9)



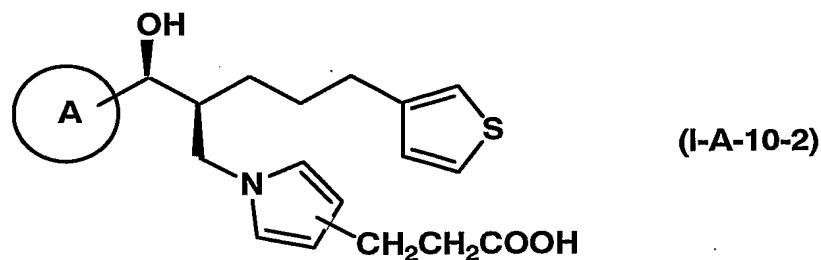
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-10)



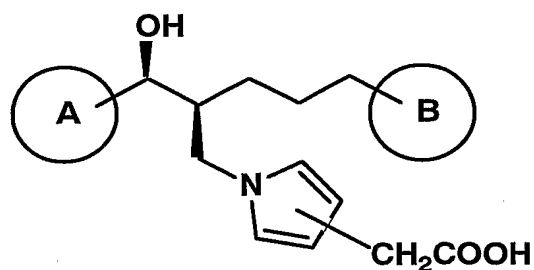
5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-10-1)



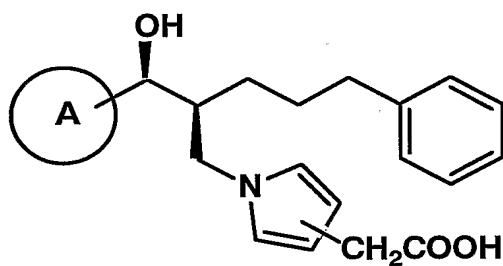
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-10-2)



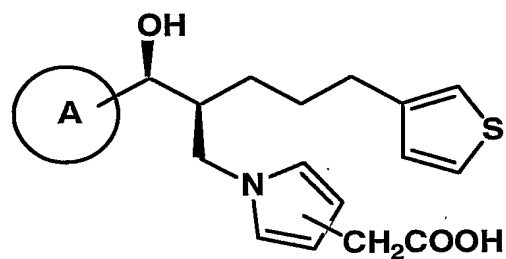
10 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-11)



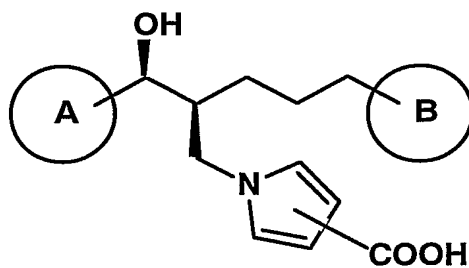
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-11-1)



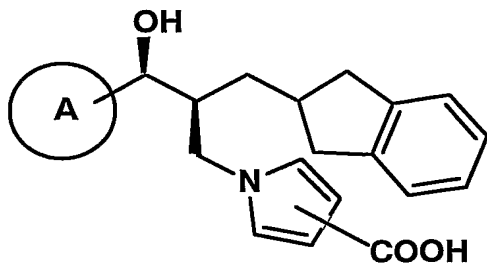
- 5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-11-2)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-12)

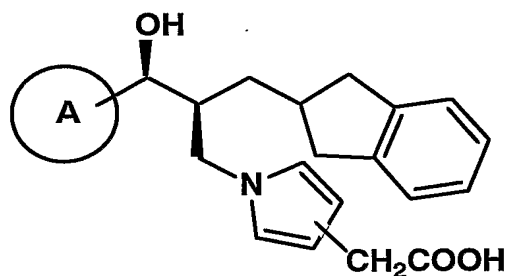


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-13-1)



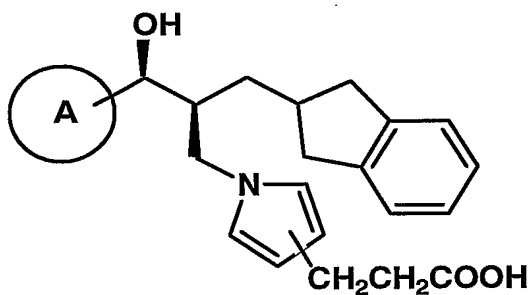
(I-A-13-1)

5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-13-2)



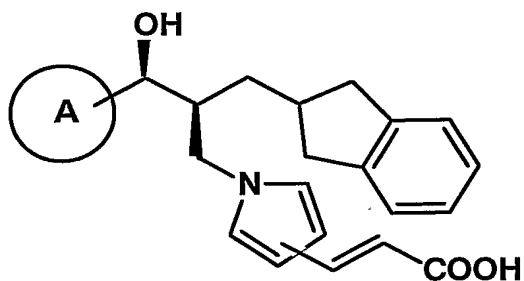
(I-A-13-2)

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-13-3)



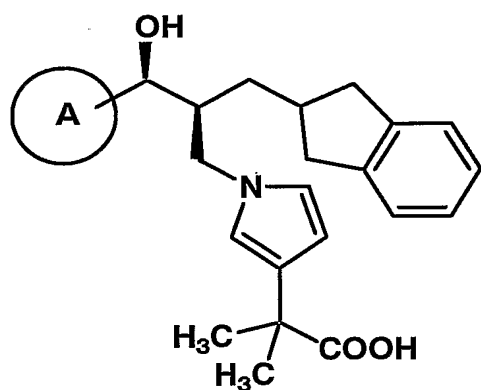
(I-A-13-3)

10 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-13-4)



(I-A-13-4)

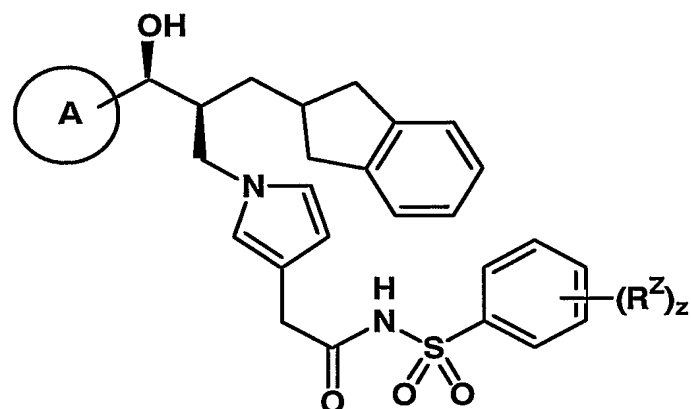
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-13-5)



(I-A-13-5)

- 5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物、またはそのプロドラッグが挙げられる。

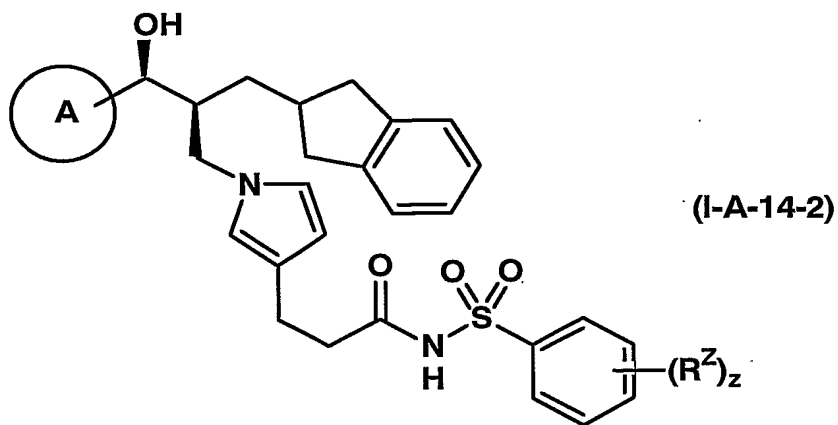
また、一般式 (I) で示される化合物の別の態様として好ましくは、一般式 (I-A-14-1)



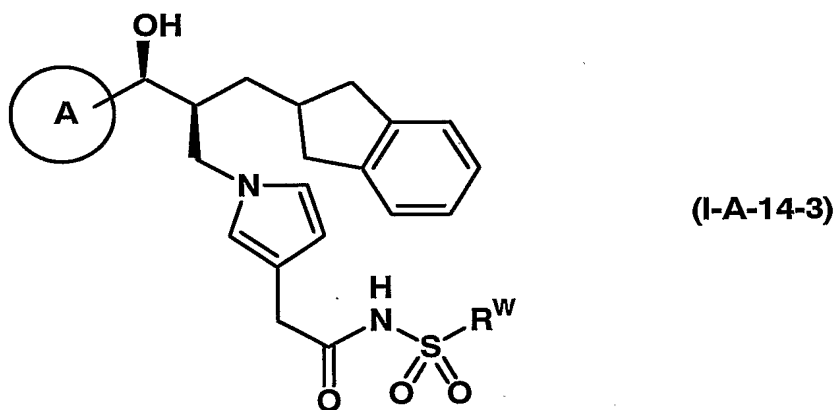
(I-A-14-1)

- 10 [式中、R^Zは環状基の置換基を表わし、zは0または1～3の整数を表わし、

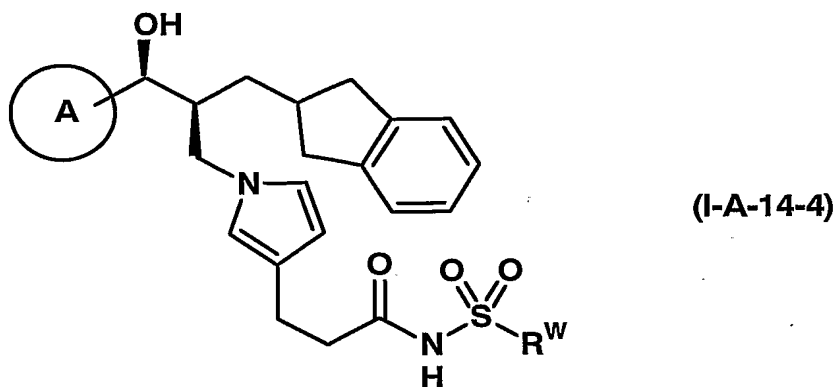
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-14-2)



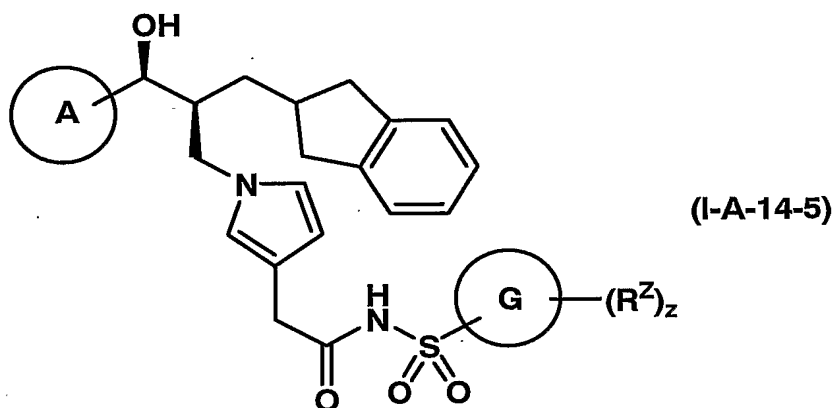
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-14-3)



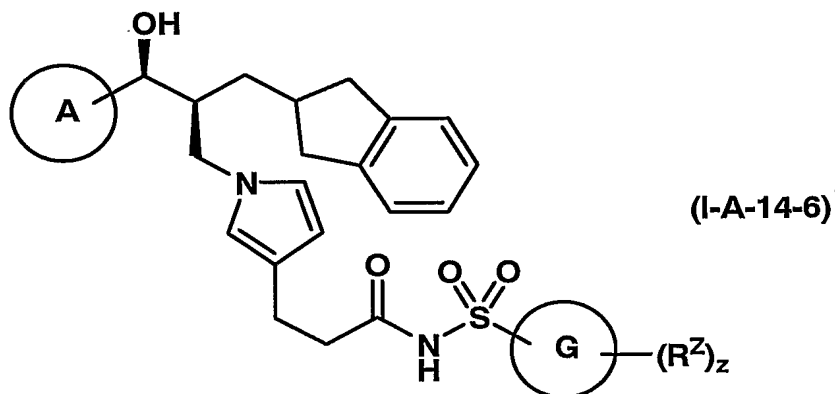
[式中、R^Wは置換されていてもよいアルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-14-4)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-14-5)

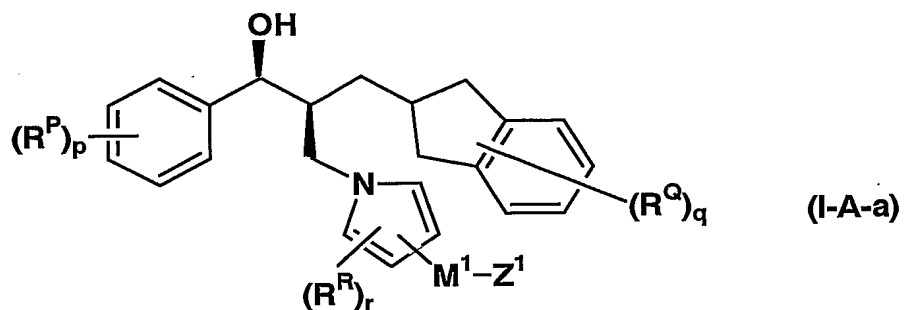


- 5 [式中、環Gは複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一般式 (I-A-14-6)



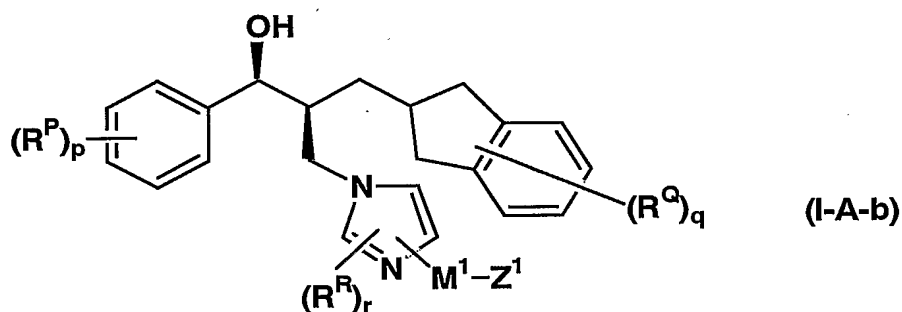
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、一

般式 (I-A-a)



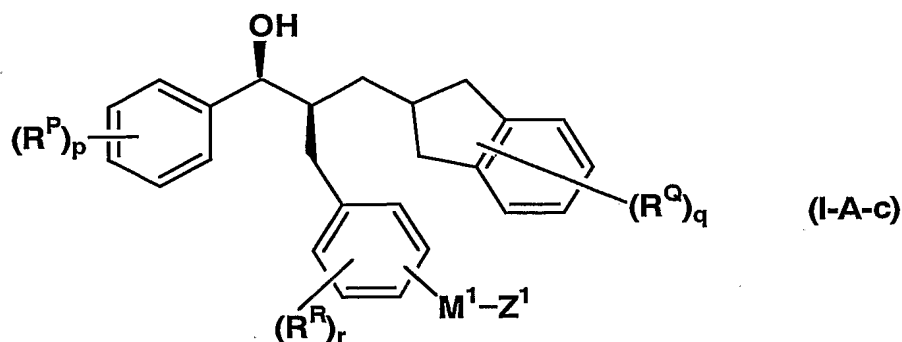
5 [式中、 R^P 、 R^Q および R^R はそれぞれ独立して置換基を表わし、 p 、 q および r はそれぞれ独立して0または1～3の整数を表わし、 M^1 は置換されていてもよいメチレン、置換されていてもよいエチレン、置換されていてもよいプロピレンまたは置換されていてもよいエテニレン基を表わし、 Z^1 は-COOH、-CONHSO₂R¹基（基中、R¹は前記と同じ意味を表わす。）またはテトラゾリル基を表わす。また複数の R^P 、 R^Q および R^R はそれぞれ独立して、同じであっても異なってもよい。]

10 -A-b)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

一般式 (I-A-c)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物、またはそのプロドラッグが挙げられる。

また、一般式 (I) で示される化合物のうち、実施例に記載した化合物に加えて、以下の (1)~(32) の化合物、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグも好ましい。

- (1) {4-[(2R)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-4-(3-フルオロフェノキシ) ブチル] フェニル} 酢酸、
- 10 (2) (4-{ (2R)-4-(3-クロロフェノキシ)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ブチル} フェニル) 酢酸、
- (3) 4-(1-{ (2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル) ブタン酸、
- 15 (4) (4-{ (2S)-2-[(S)-(4-アセチル-3,5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸、
- (5) (3-{ (2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル]-5-フェニルペンチル} イソオキサゾール-5-イル) 酢酸、
- 20

- (6) 3- {1- [(2S)-2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (3-フルオロフェニル) ペンチル] -1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
- (7) {4- [(2S)-2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (3-フルオロフェニル) ペンチル] フェニル} 酢酸、
- (8) {1- [(2S)-2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (3-フルオロフェニル) ペンチル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
- 10 (9) (1- { (2S)-5- (3-クロロフェニル) -2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、
- (10) (4- { (2S)-5- (3-クロロフェニル) -2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ペンチル} フェニル) 酢酸、
- 15 (11) 4- (4- { (2S)-2- [(S)-ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-フェニルペンチル} フェニル) ブタン酸、
- (12) (1- { (2S)-2- [(S)-ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-フェニルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、
- 20 (13) 3- (1- { (2S)-2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) プロパン酸、
- (14) (1- { (2S)-2- [(S)-ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、
- 25

- (15) (4- {(2S)-2-[(S)-ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} フェニル) 酢酸、
- (16) 3-(1- {(2S)-2-[(S)-ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-フェニルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) プロパン酸、
- (17) 3-(1- {(2S)-2-[(S)-ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) プロパン酸、
- (18) (4- {(2S)-2-[(S)- (4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸、
- (19) (1- {(2S)-2-[(S)- (4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、
- (20) {1-[(2S)-2-[(S)- (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5- (3-フルオロフェニル) ペンチル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
- (21) (1- {(2S)-2-[(S)- (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、
- (22) (1- {(2S)-2-[(S)- (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、
- (23) 4-(1- {(2S)-2-[(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) -4-オキソブタン酸、

- (24) (1 S, 2 S) - 1 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 5-フェニル-2 - { [3 - (1 H-テトラゾール-5-イルメチル) - 1 H-ピロール-1-イル] メチル} ペンタン-1-オール、
- (25) 2 - (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1 H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸、
- (26) (1 S, 2 S) - 1 - (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 2 - { [3 - (1 H-テトラゾール-5-イルメチル) - 1 H-ピロール-1-イル] メチル} - 5-チエン-3-イルペンタン-1-オール、
- 10 (27) (1 S, 2 S) - 1 - (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 2 - { [3 - (1 H-テトラゾール-5-イルメチル) - 1 H-ピロール-1-イル] メチル} ペンタン-1-オール、
- (28) (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (4-アセチル-3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1 H-ピ
15 ロール-3-イル) 酢酸、
- (29) [4 - ((2 S) - 2 - { (S) - ヒドロキシ [4 - (ヒドロキシメチル) - 3, 5-ジメトキシフェニル] メチル} - 5-フェニルペンチル) フェニル] 酢酸、
- (30) 3 - (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-チエン-2-イルペンチル} - 1 H-ピロール-3-イル) プロパン酸、
- 20 (31) (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-チエン-2-イルペンチル} - 1 H-ピロール-3-イル) 酢酸および
- 25 (32) 4 - (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-チエン-3-イルペンチル}

－1 H－ピロール－3－イル）－4－オキソブタン酸。

また、実施例に示される化合物のうち特に好ましくは、以下の (33)～(84) の化合物、それらの塩もしくはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグである。

- 5 (33) {1－[(2 S, 3 S)－2－(2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イルメチル)－3－(3, 5－ジメトキシ－4－メチルフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－1 H－ピラゾール－4－イル} 酢酸、
- (34) 3－{1－[(2 S, 3 S)－2－(2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イルメチル)－3－(3, 5－ジメトキシ－4－メチルフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－1 H－ピラゾール－4－イル} プロパン酸、
- 10 (35) {1－[(2 S, 3 S)－2－(2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イルメチル)－3－(3, 5－ジメトキシ－4－メチルフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－1 H－ピロール－3－イル} 酢酸、
- (36) (1－{(2 S)－2－[(S)－(3, 5－ジメトキシ－4－メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル]－5－チエン－3－イルペンチル}－1 H－ピロール－3－イル) 酢酸、
- 15 (37) {1－[(2 S, 3 S)－2－(1, 3－ベンゾジオキサール－2－イルメチル)－3－(3, 5－ジメトキシ－4－メチルフェニル)－3－ヒドロキシプロピル]－1 H－ピロール－3－イル} 酢酸、
- 20 (38) {1－[(2 S, 3 S)－2－(2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イルメチル)－3－ヒドロキシ－3－(3, 4, 5－トリメトキシフェニル) プロピル]－1 H－ピロール－3－イル} 酢酸、
- (39) {1－[(2 S, 3 S)－3－(4－アセチル－3, 5－ジメトキシフェニル)－2－(2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イルメチル)－3－ヒドロキシプロピル]－1 H－ピロール－3－イル} 酢酸、
- 25 (40) {1－[(2 S, 3 S)－2－(2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－

- 2-イルメチル) - 3 - (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
- (41) 3 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
- 5 (42) 3 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-ヒドロキシ-3 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
- (43) {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
- 10 (44) 1 - {(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-ヒドロキシ-3 - [4 - (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 3, 5-ジメトキシフェニル] プロピル} - 1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
- 15 (45) 3 - {1 - [(2S, 3S) - 3 - (4-アセチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
- (46) (2E) - 3 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} アクリル酸、
- 20 (47) 3 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
- 25 (48) 2 - {1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン

−2−イルメチル) −3 (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェニル) −3
−ヒドロキシプロピル] −1H−ピロール−3−イル} −N− (メチルスル
ホニル) アセトアミド、

5 (49) [1− [(2S, 3S) −2− (2, 3−ジヒドロ−1H−インデン−
2−イルメチル) −3 − (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェニル) −3
−ヒドロキシプロピル] −4− (メトキシカルボニル) −1H−ピロール−
3−イル] 酢酸、

(50) N− (3− {1− [(2S, 3S) −2− (2, 3−ジヒドロ−1H−
インデン−2−イルメチル) −3 − (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェ
10 ニル) −3−ヒドロキシプロピル] −1H−ピロール−3−イル} プロパノ
イル) メタンスルホンアミド、

(51) N− (3− {1− [(2S, 3S) −2− (2, 3−ジヒドロ−1H−
インデン−2−イルメチル) −3 − (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェ
15 ニル) −3−ヒドロキシプロピル] −1H−ピロール−3−イル} プロパノ
イル) ベンゼンスルホンアミド、

(52) N− ({1− [(2S, 3S) −2− (2, 3−ジヒドロ−1H−イン
デン−2−イルメチル) −3 − (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェニル)
−3−ヒドロキシプロピル] −1H−ピロール−3−イル} アセチル) −1,
1, 1−トリフルオロメタンスルホンアミド、

20 (53) N− (3− {1− [(2S, 3S) −2− (2, 3−ジヒドロ−1H−
インデン−2−イルメチル) −3 − (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェ
ニル) −3−ヒドロキシプロピル] −1H−ピロール−3−イル} プロパノ
イル) −4−フルオロベンゼンスルホンアミド、

(54) 3− {1− [(2S, 3S) −2− (2, 3−ジヒドロ−1H−インデ
25 ン−2−イルメチル) −3 − (3, 5−ジメトキシ−4−メチルフェニル)
−3−ヒドロキシプロピル] −1H−ピロール−3−イル} −2−メチルプ

ロパン酸、

(55) N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -2-メチルベンゼンスルホンアミド、

(56) (2E) -3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アクリル酸、

10 (57) N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) メタンスルホンアミド、

15 (58) N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) ベンゼンスルホンアミド、

(59) 2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} -2-メチルプロパン酸、

(60) メチル 2- { [(3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) アミノ] スルホニル} ベンゾエート、

(61) N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-

インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}プロパノイル)-2-チオフェンスルホンアミド、

5 (62) N-(2-{1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}-2-メチルプロパノイル)メタンスルホンアミド、

(63) N-({1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} アセチル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド、

15 (64) N'- (3-{1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}プロパノイル)-N,N-ジメチルスルファミド、

(65) N-({1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} アセチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド、

20 (66) N-({1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} アセチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド、

25 (67) N-({1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} アセチル)-2

ーフルオロベンゼンスルホンアミド、

(68) 2-クロロ-N- ({1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル}

5 アセチル) ベンゼンスルホンアミド、

(69) N- ({1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)
-3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) -2,
6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド、

10 (70) N- ({1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)
-3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) -3
ーフルオロベンゼンスルホンアミド、

(71) 3-クロロ-N- ({1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ
15 -1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル}
アセチル) ベンゼンスルホンアミド、

(72) N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-
インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェ
20 ニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル)
-2-チオフエンスルホンアミド、

(73) 2-クロロ-N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4
-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イ
25 ル} プロパノイル) -6-メチルベンゼンスルホンアミド、

(74) N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-

- インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) - 2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド、
- 5 (75) N- (3- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) - 4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド、
- 10 (76) N- (3- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) - 5-メチル-2-フランスルホンアミド、
- 15 (77) N- ({1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} アセチル) - 4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド、
- (78) N- ({1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} アセチル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド、
- 20 (79) N- (3- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) - 4-モルホリンスルホンアミド、
- 25 (80) N- (2- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} アセチル)

ー4ーモルホリンスルホンアミド、

(81) Nー(3ー{1ー[(2S, 3S)ー2ー(2, 3ージヒドロー1Hーインデンー2ーイルメチル)ー3ー(3, 5ージメトキシー4ーメチルフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3ーイル}プロパノ

5 イル)ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー2ースルホンアミド、

(82) 2ー{1ー[(2S, 3S)ー2ー(2, 3ージヒドロー1Hーインデンー2ーイルメチル)ー3ー(4ーエチルー3, 5ージメトキシフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3ーイル}ー2ーメチルプロパン酸、

10 (83) Nー((2E)ー3ー{1ー[(2S, 3S)ー2ー(2, 3ージヒドロー1Hーインデンー2ーイルメチル)ー3ー(3, 5ージメトキシー4ーメチルフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3ーイル}ー2ープロペノイル)メタンスルホンアミドおよび

(84) (2E)ー3ー{1ー[(2S, 3S)ー2ー(2, 3ージヒドロー1
15 Hーインデンー2ーイルメチル)ー3ー(3, 5ージメトキシー4ーメチルフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3ーイル}ー2ーメチルアクリル酸。

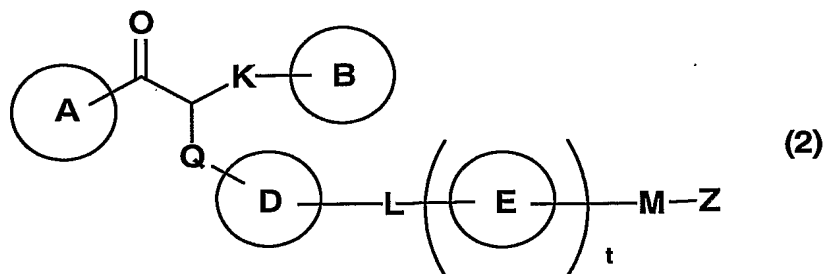
また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙したものの組合せを含む一般式(I)の化合物が好ましい。

20 [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、例えば、以下に示す方法もしくは実施例に示す方法またはこれらに準ずる方法、あるいは公知の方法(例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons
25 Inc, 1999)」記載の方法)を適宜改良することによって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。

このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (2)



- 5 [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物をカルボニル基の還元反応に付すことにより製造することができる。

カルボニル基の還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、あるいはそれらの混合溶媒など）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化
10 ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウムなど）を用いて、0～100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

一般式 (I) 中の少なくとも1つの基が、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付すことによって製造することができ
15 る。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基などが挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル
20

(TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基などが挙げられる。

- 5 アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-
10 -(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基などが挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

- カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、
15 上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものが用いられる。

- カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1) アルカリ加水分解による脱保護
20 反応、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いた脱保護反応、(6) 有機金属を用いた脱保護反応などが挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノー
25 ル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、アルカリ金属の水酸

化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- 5 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソールなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、または無機酸（塩酸、硫酸など）もしくはこれらの混合物（臭化水素
10 /酢酸など）中、0～100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなど）、アルコール系（メタノール、エタノールなど）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエンなど）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトンなど）、
15 ニトリル系（アセトニトリルなど）、アミド系（N,N-ジメチルホルムアミドなど）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなど）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

- 20 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2
25 の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、

0～40℃の温度で行なわれる。

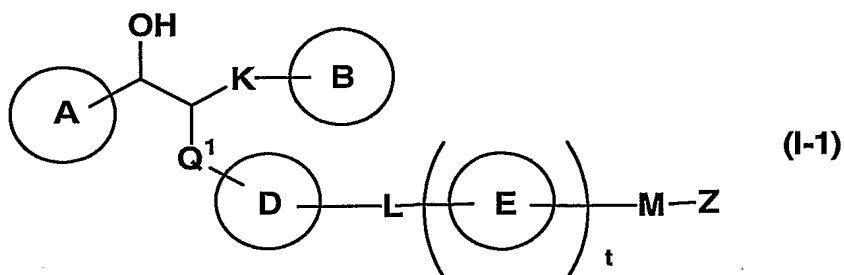
- (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1，4-ジオキサン、エタノールなど）、水またはそれらの混合
5 溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジンなど）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸など）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウムなど）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィンなど）の存在下または非存在下、金属錯体
10 （テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）など）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- また、上記以外にも、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T.
15 W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

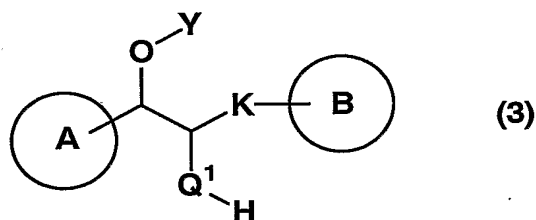
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

- さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の
20 薬理学的に許容される塩に変換する操作を行なってもよい。

一般式（I）で示される化合物のうち、Qが-O-または-CH₂-O-（ただし、各基の右に環Dが結合するものとする。）を表わす化合物、すなわち、
一般式（I-1）

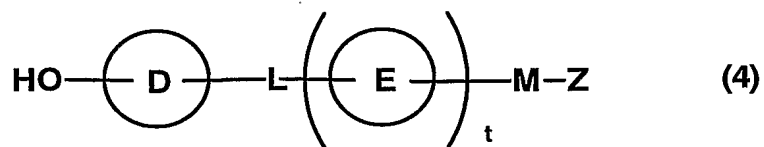


[式中、 Q^1 は $-O-$ または $-CH_2-O-$ （ただし、各基の右に環Dが結合するものとする。）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]で示される化合物は、一般式（3）



5

[式中、Yは水酸基の保護基（例えば、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-テトラヒドロピラニル基など）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]で示される化合物と一般式（4）



10

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]で示される化合物をエーテル化反応に付し、次いで水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

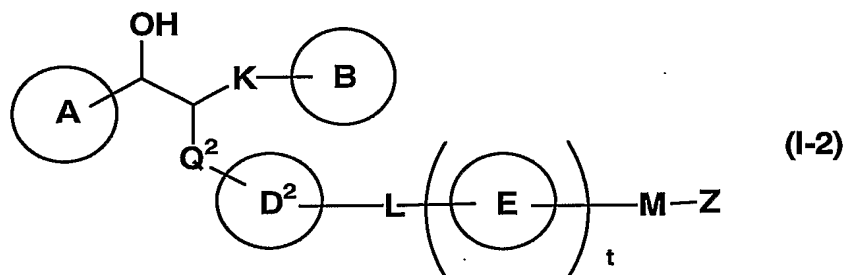
このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエンなど）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾ

15

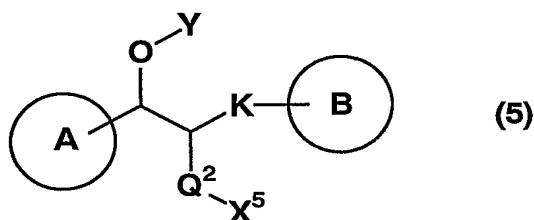
- ジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) など) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィンなど) の存在下、
- 5 相当するアルコール化合物と 0 ~ 60 °C で反応させることにより行なわれる。

水酸基の保護基の脱保護反応または保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

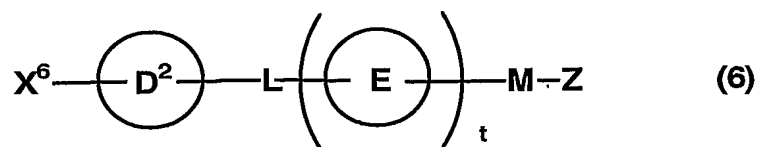
- 一般式 (I) で示される化合物のうち、Q が C 1 ~ 8 アルキレン基、C 2 ~ 8 アルケニレン基または C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、環 D が芳香族
- 10 炭素環または芳香族複素環を表わす化合物、すなわち、一般式 (I - 2)



- [式中、Q²はC 1 ~ 8 アルキレン基、C 2 ~ 8 アルケニレン基またはC 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、環D²は、芳香族炭素環または芳香族複素環を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物は、一般式
- 15 (5)



[式中、X⁵はハロゲン原子を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物と一般式 (6)



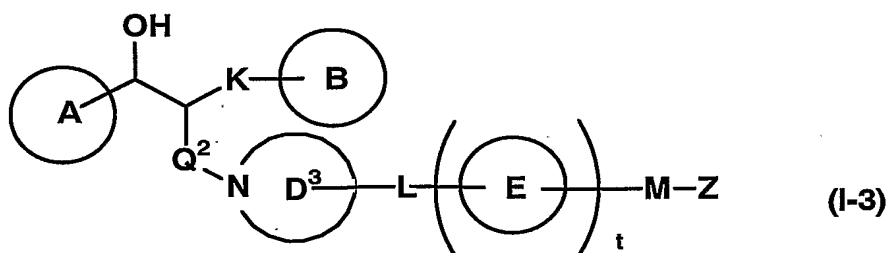
〔式中、 X^6 は、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。〕で示される化合物をカップリング反応に付し、次いで水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このカップリング反応は公知であり、例えば、Ei-ichi Negishi, J. Org. Chem., 42 (1977) 1821 Shouquan Ho, Organic Letters, 5 (2003) 423、Paul Knochel, Tetrahedron 54 (1998) 8275、Paul Knochel, Chem. Rev., 93 (1993) 2117 などに記載の方法をを適宜改良することにより行われる。例えば、一般式 (5) で示される化合物を有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、ベンゼンもしくはトルエンまたはそれらの混合物など) 中、金属 (例えば、亜鉛またはマグネシウムなど) 存在下、金属活性化剤 (例えば、塩化トリメチルシリルまたは 1, 2-ジブromoエタンなど) 存在下または非存在下で -20°C から 80°C で反応させ、その後、触媒 [例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム錯体、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム錯体、酢酸パラジウム、ジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム、ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ニッケルまたはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなど] および有機燐化合物 [例えば、トリフェニルホスフィン、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリス (t-ブチル) ホスフィン、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンまたはトリ-2-フリルホスフィンなど] 存在下、一般式 (6) 化合物を $-10 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行われ

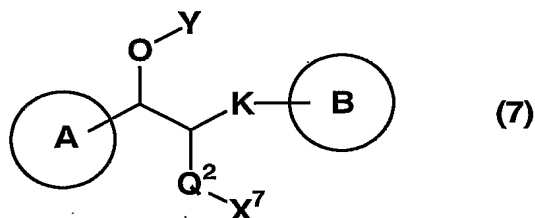
る。

水酸基の保護基の脱保護反応または保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、QがC 1～8アルキレン基を表わし、環Dが窒素原子を介してQと結合する複素環を表わす化合物、すなわち、
5 一般式 (I-3)

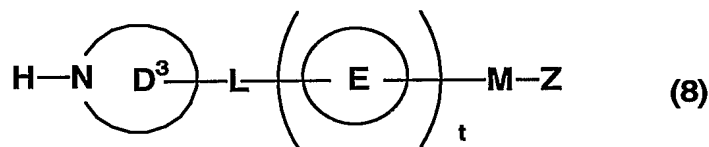


[式中、環D³は窒素原子を介してQと結合する複素環を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物は、一般式 (7)



10

[式中、X⁷は脱離基 (脱離基とは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基 (OMs基)、p-トルエンスルホニルオキシ基 (OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (OTf基) などを意味する。) を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物と



15

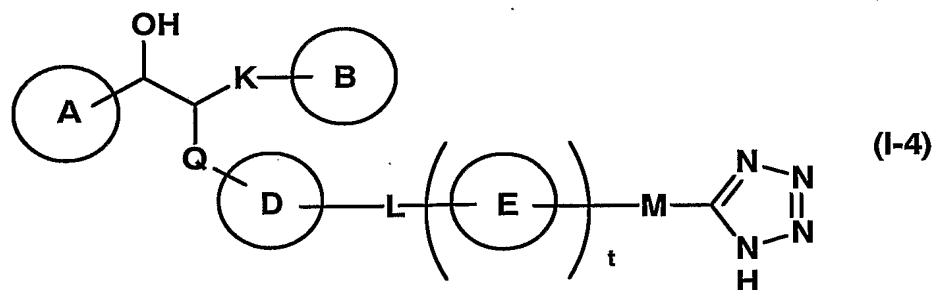
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物をN

ーアルキル化反応に付し、次いで水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

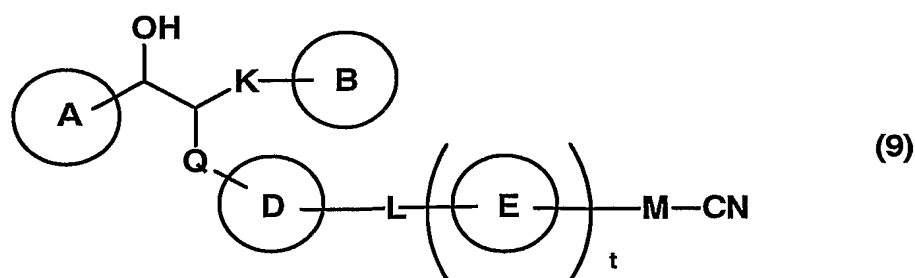
このN-アルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N，N-ジメチルホルムアミドなど単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、塩基（リチウムジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（N，N，N'，N''，N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N，N，N'，N'-テトラメチルエチレンジアミンなど）存在下で行なわれる。）、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）存在下、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

水酸基の脱保護反応または保護基の脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式（I）で示される化合物のうち、Zがテトラゾリル基を表わす化合物、すなわち、一般式（I-4）



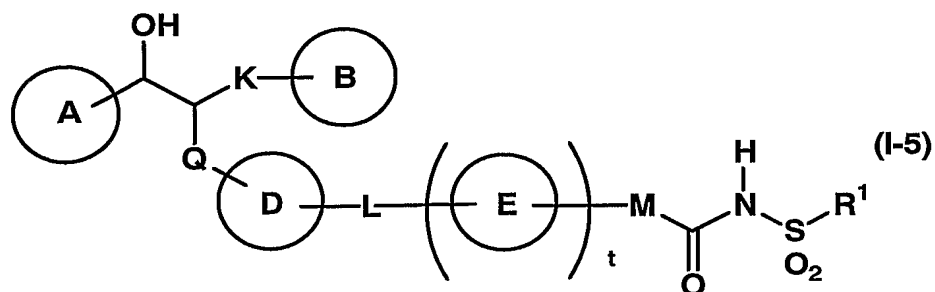
[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物は、一般式（9）



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物とアジド化合物とを反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

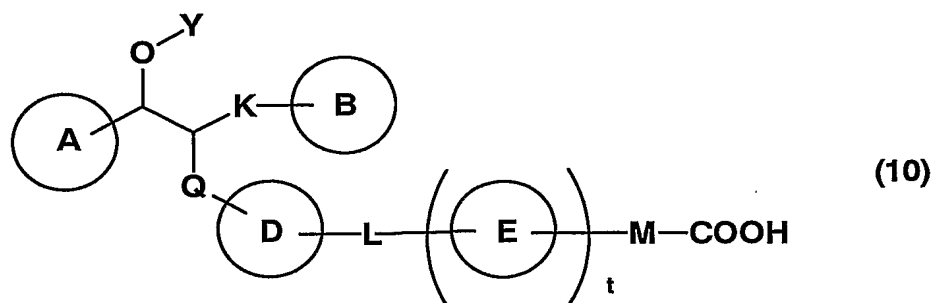
- 5 この反応は公知であり、例えば、水あるいは有機溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、イソプロパノールなど）単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒中、添加剤（例えば、臭化亜鉛、塩化リチウム、塩化アンモニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリエチルアミン、ピリジンなど）存在下または非存在下、アジド化合物（例えば、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、トリメチルシリルアジド、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジドなど）と、20～150℃で反応させることにより行なわれる。

- 15 一般式（I）で示される化合物のうち、ZがCONHSO₂R¹を表わす化合物、すなわち一般式（I-5）

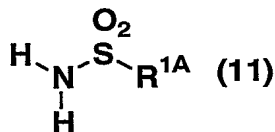


[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物は、

一般式 (10)



[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。] で示される化合物と一般式 (11)



5

[式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ は R^1 と同じ意味を表わすが、保護が必要な場合には保護されているものとする。] で示される化合物をアミド化反応に付し、引き続き水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 10 アミド化反応は公知であり、例えば、
- (1) 酸ハライドを用いる方法、
 - (2) 混合酸無水物を用いる方法、
 - (3) 縮合剤を用いる方法などが挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 15 (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライドなど）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、

ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、アミンと不活性有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)中、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム溶液など)を用いて、酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライドなど)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチルなど)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エンなど)の存在下または非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(PPA)など)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら（１）、（２）および（３）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素など）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

出発原料または試薬として用いる一般式（２）～（１１）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法または実施例に示した方法を用いることにより容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らか
10 なように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコールなど）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

15 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本明細書中のポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の精製手段、例えば、溶媒（N，N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエンなど）で、複数回洗浄することにより精製することができる。

25 [毒性]

一般式（I）で示される本発明化合物の毒性は低く、医薬品として使用する

るために十分安全であることが確認された。

〔医薬品への適用〕

一般式 (I) で示される本発明化合物は、L P A 受容体 (特に E D G - 2) に拮抗することにより、E D G - 2 介在性疾患 (例えば、泌尿器系疾患、癌
5 関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、慢性疾患など) などの予防および／または治療に有用であると考えられる。

泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難 (排尿開始遅延、排尿時間延長、尿
10 線細小、間欠排尿、二段排尿など)、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー (Shy-Drager) 症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状 (排尿困難 (排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など)、頻尿、夜間頻
15 尿、排尿痛など) としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、例えば、下部尿路症 (例えば、下部尿路の閉塞疾患など)、下部尿路の炎症性疾患 (感染など)、間質性膀胱炎、多尿などが含まれ、これらの疾患または症状は該 L P A 受容体拮抗薬によって治癒されることが考えられる。

癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨
20 髄腫、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、大腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、脾臓癌、尿路癌、甲状腺癌、グリオブラストーマ、ニューロブラストーマなどの脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該 L P A 受容
25 体拮抗薬によって抑制されることが考えられる。

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患 (例えば、再狭

窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成(バセドウ病を含む)、肺炎症、ネフローゼ症候群、および骨粗しょう症)、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、腎症(例えば、IgA腎症など)、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

分泌障害による疾患としては、自律神経系異常による分泌障害などが挙げられ、自律神経系異常による分泌障害による疾患としては、例えば、シェーグレン(Sjogren)症候群などが挙げられる。

脳・神経関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。また、痛みに関する神経性疾患としては癌性疼痛、慢性骨盤痛症候群、痛覚過敏症、アロディニアなどが挙げられる。

慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎、肝硬変、脂肪肝、慢性下痢、慢性便秘などが挙げられる。

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、

- 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
 - 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
 - および/または
 - 3) その化合物の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I)で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与し

てもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果

5 果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の泌尿器疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、他の泌尿器疾患治療薬、例えば、他のLPA受容体拮抗薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、抗コリン薬、 5α -リダクターゼ阻害薬、および／または抗アンドロゲン薬

10 などが挙げられる。ただし、抗コリン薬は前立腺肥大を伴わない場合にのみ用いられる。主として前立腺肥大を伴わない場合の頻尿、尿失禁の治療に用いられる。

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の癌疾患領域に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、他の癌疾患治療薬などが挙げられる。

15

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の慢性喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、ステロイド薬、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、去痰薬、抗生物質などが挙げられる。

20

例えば、一般式（I）で示される本発明化合物の前立腺肥大症に対する予防

25 防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、抗アンドロゲン薬、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬、 5α -リダクターゼ阻害薬な

どが挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の動脈硬化の進行によって起こる疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、E P A製剤、ニコチン酸製剤、M T P阻害薬、P P A Rアゴニスト製剤、その他の抗高コレステロール薬が挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のリウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬 (遅効性抗リウマチ薬)、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、T N F α 阻害薬 (抗T N F α 抗体などの蛋白質製剤を含む。)、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、I L - 6阻害薬 (抗I L - 6受容体抗体などの蛋白質製剤を含む。)、インターフェロン γ 作動薬、I L - 1阻害薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬などが挙げられる。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、N F - κ Bなどのデコイ製剤、カンナビノイド-2受容体刺激薬などが挙げられる。

他のL P A受容体拮抗薬としては、メチル3 - ({ 4 - [4 - ({ [1 - (2 - クロロフェニル) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル] ベンジル } スルファニル) プロパノエートなどが挙げられる。

α 1 遮断薬としては、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラビジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、シロドシン、AIO-8507L などが挙げられる。

- 5 抗コリン薬としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、UK-112166-04、KRP-197 (ONO-8025)、ダリフェナシン、YM-905 (コハク酸ソリフェナシン) などが挙げられる。

- 10 5 α -リダクターゼ阻害薬としては、例えば、フィナステリド、GI-998745 などが挙げられる。

抗アンドロゲン薬としては、例えば、オキシメンドロン、酢酸オサテロン、ビカルタミドなどが挙げられる。

- 15 他の癌疾患治療薬としては、例えば、アルキル化薬 (塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテパ、カルボコン、ブスルファンなど)、ニトロソウレア誘導体 (塩酸ニムスチン、ラニムスチンなど)、代謝拮抗薬 (メトトレキサート、メルカプトプリン、6-メルカプロプリンボシド、フルオロウラシル、テガフル、ユーエフティ、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラビン、エ
- 20 ノシタビンなど)、抗ガン性抗生物質 (アクチノマイシンD、マイトマイシンC、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、ネオカルチノスタチン、ピラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、クロモマイシンA3、ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシンなど)、植物性アルカロイド (硫酸ブンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシンなど)、
- 25 ホルモン薬 (リン酸エストラムスチンナトリウム、メピチオスタン、エピチオスタノール、クエン酸タモキシフェン、リン酸ジエチルスチルベストロー

ル、酢酸メドロキシプロゲステロンなど）、免疫強化薬（レンチナン、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、ウベニメクス、インターフェロンなど）、その他（L-アスパラギナーゼ、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、シスプラチン、カルボプラチンなど）が挙げられる。

- 5 ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、
- 10 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロ
- 15 ピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチドなどが挙げられる。

- 内服薬、注射薬としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナ
- 20 トリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、バルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾンなどが挙げられる。
- 25 吸入薬としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シク

レソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

- 5 β_2 アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ビルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319 などが挙げられる。
- 10

- ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、برانلカスト水和物、
15 モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057 などが挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウムなどが挙げられる。

- 20 トロンボキサン A_2 受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962 などが挙げられる。

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウムなどが挙げられる。

- 25 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、

塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチンなどが挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリンなどが挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) などが挙げられる。

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト (商品名アイピーディ) などが挙げられる。

プロスタグランジン類 (以下、PGと略記する。) としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニストなどが挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体 (EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体 (DP、CRTH2)、PGF受容体 (FP)、PGI受容体 (IP)、TX受容体 (TP) などが挙げられる。

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト (BY-217)、シバムフィリン (BRL-61063)、アチゾラム (CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485 などが挙げられる。

エステラーゼ阻害薬としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763 などが挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アン

プロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸
L-エチルシステイン、チロキサポールなどが挙げられる。

- 5 HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、シンバスタチン、ロバスタチン、
プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロ
スバスタチンなどが挙げられる。

フィブラート系製剤としては、フェノフィブラート、クリノフィブラート、
クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、シンフィブラート、ベ
ザフィブラートなどが挙げられる。

プロブコール製剤としては、プロブコールなどが挙げられる。

- 10 ニコチン酸製剤としては、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセ
リトロールなどが挙げられる。

その他の抗高コレステロール薬としては、コレステラミン、ソイステロー
ル、コレステミドなどが挙げられる。

- 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナト
15 リウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、
インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルア
ズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナト
リウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、イ
ンドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、
20 アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イ
ブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビブ
ロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チア
プロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリ
ウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム
25 酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾ
ン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカ

ム、ナバゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬などが挙げられる。

疾患修飾性抗リウマチ薬（遅効性抗リウマチ薬）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジンなどが挙げられる。

- 10 軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカンなどが挙げられる。

プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピ
15 プロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェンなどが挙げられる。

- 20 一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づ
25 いて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有する医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.01mg から 1000mg、好ましくは 0.1mg から 500mg、さらに好ましくは 0.1mg から 300mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.01mg から 500mg、好ましくは 0.1mg から 100mg、さらに好ましくは 0.1mg から 50mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有する医薬組成物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤などとして用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプンなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウムなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸など）など

と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液など）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤などを含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤などが含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステルなど）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシンなど）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステルなど）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコールなど）、シリコン油（ジメチルポリシロキサンなど）、炭化水素類（親水ワセリン、白色

ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィンなど)、グリコール類(エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴールなど)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油など)、動物油(ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレンなど)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(エタノール、イソプロピルアルコールなど)、ゲル化剤(カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースなど)、中和剤(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミンなど)、界面活性剤(モノステアリン酸ポリエチレングリコールなど)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなど)、高級アルコール(2-ヘキシルデカノール、セタノールなど)、乳化剤(ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類など)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

- 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロースなど）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコールなど）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウムなど）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。
- 10 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保
- 15 存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。
- リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコールなど）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤などから選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化
- 20 させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。
- 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤
- 25 を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ
5 コール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類などおよびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）など）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などを含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。
10 また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたは
15 それ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油など）などおよびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリンなど）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、界面活性化剤（ポリ
20 ソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなど）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥
25 品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 5 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリンなど）、増粘剤（カリボキシビニルポリマーなど）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩など）、結合剤（デンプン、デキストリンなど）、賦形剤（乳糖、セルロースなど）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。
- 10

- 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。
- 15

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される舌下投与のための舌下剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリーなどが含まれる。

- 一般式（I）で示される本発明化合物の局所投与としては、疾患の部位へ薬剤を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤、軟膏剤などが挙げられる。
- 20

- 一般式（I）で示される本発明化合物の持続性製剤としては、疾患の部位で、薬剤を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤など）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤など）などが
- 25

挙げられる。

上記したマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ α -シアノアクリル酸エステル、ポリ β -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ γ -ベンジルーL-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50（W/W）が好ましく、特に約90/10から50/50（W/W）が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は

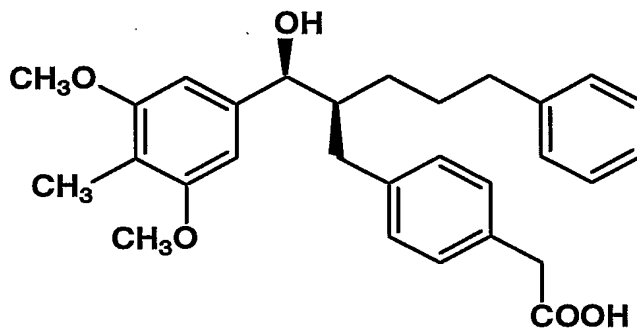
約 5,000 から約 100,000 が好ましい。さらに好ましくは約 10,000 から 80,000 である。乳酸－グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

5 本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式（I）で示される本発明化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約 0.2 ないし 10,000 倍（質量比）の量で用いられ、好ましくは約 1 ないし 1,000 倍（質量比）、さらに好ましくは約 1 ないし 100 倍（質量比）の量で用いるのがよい。

本発明化合物の命名について以下に示す。

本明細書中に用いた命名は、IUPACの規則に準じた方法または一般的に IUPACの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、
15 ACD/Name または ACD/Name バッチ（登録商標、共に Advanced Chemistry Development Inc.社製）に基づいて行った。例えば、



で示される化合物は、（4－{（2S）－2－[（S）－（3，5－ジメトキシ－4－メチルフェニル）（ヒドロキシ）メチル]－5－フェニルペンチル}フェニル）酢酸と命名した。

〔発明の効果〕

本発明の一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、L P A 受容体 (特に、E D G-2) に拮抗するので、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、慢性疾患などの予防および／または治療
5 5 に有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

10 クロマトグラフィーによる分離の箇所、T L C に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMR の測定に使用した溶媒は、特記しない限り、重クロロホルム (CDCl_3) を用いた。

アモルファスであることは偏光顕微鏡にて確認した。

15 実施例 1 : 2- {4- [5-フェニル-2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ベンチル] フェノキシ} 安息香酸

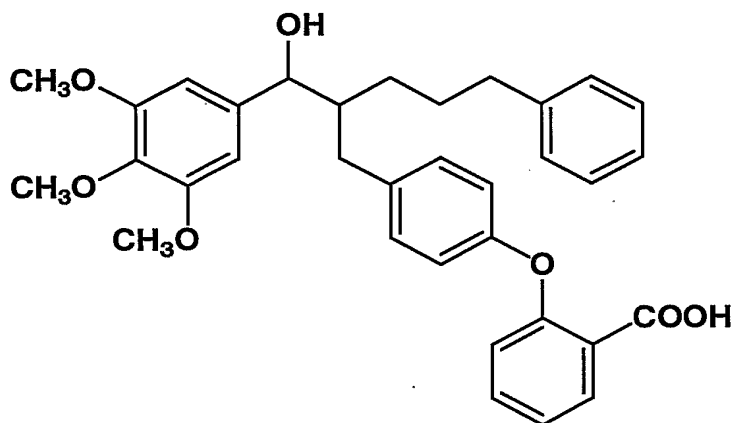
3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸をオキザリルクロライドとの反応に付し、得られた酸クロライドをN, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩との反応に付し、N, 3, 4, 5-テトラメトキシ-N-メチルベンズアミド
20 を得た。得られた化合物を4-フェニルブチルマグネシウムクロリドと反応させ、5-フェニル-1- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンタン-1-オンを得た。得られた化合物をN, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミンの存在下、リチウムジイソプロピルアミンとメチル
2- [4- (ブロモメチル) フェノキシ] ベンゾエートと反応させ、メチル
25 2- {4- [5-フェニル-2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ベンチル] フェノキシ} ベンゾエートを得た。得られた化合物は水酸化ナト

リウムを用いて加水分解することによって、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.19 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.08 (m, 8H), 7.04 (s, 2H),
5 6.95 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 1.98-1.45 (m, 4H)。

実施例 2 : 2 - (4 - { 2 - [ヒドロキシ (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェノキシ) 安息香酸



10 実施例 1 で製造した化合物 (100 m g) のテトラヒドロフラン (4 m l) と
メタノール (4 m l) 混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (100 m g) を加え
た。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウ
ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無
水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
15 フィー (ジクロロメタン : メタノール = 3 0 : 1 → 2 0 : 1) によって精製
し、以下の物性値を有する標題化合物 (34 m g) を得た。

T L C : R f 0.46 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.23 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.30-6.98 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 9H), 2.92-2.45 (m, 4H),

2.02 (m, 1H), 1.82-1.30 (m, 4H)。

実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (7)

3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸または相当するカルボン酸誘導体、4-フェニルブチルマグネシウムクロリドまたは相当するグリニャール試薬およびメチル 2-[4-(ブロモメチル)フェノキシ]ベンゾエートまたは相当する臭化ベンジル誘導体を用いて、実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 2 (1) : 2-(4-{2-[(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} フェノキシ) 安息香酸

TLC : R_f 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.23 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30-7.04 (m, 8H), 7.00 (d, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 2.95-2.45 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 4H)。

実施例 2 (2) : 3-{2-[ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-フェニルペンチル} 安息香酸

TLC : R_f 0.28 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.40-7.02 (m, 7H), 6.58-6.46 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 9H), 2.95-2.44 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 4H)。

実施例 2 (3) : 2-(4-{2-[(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} フェノキシ) -4-メチル安息香酸

TLC : R_f 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.11 (d, 1H), 7.28-6.96 (m, 10H), 6.58 (s, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 6H), 2.92-2.45 (m, 4H), 2.28 (s, 3H),

2.12-2.06 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 4H)。

実施例 2 (4) : (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -4-フェニルブチル} フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

5 $^1\text{H NMR} : \delta$ 7.35-6.92 (m, 9H), 6.50-6.42 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.44 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 3H), 2.03-1.35 (m, 3H)。

実施例 2 (5) : (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -6-フェニルヘキシル} フェニル) 酢酸

10 TLC : Rf 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR} : \delta$ 7.32-7.05 (m, 9H), 6.52-6.42 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.82-2.42 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 7H)。

実施例 2 (6) : (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルペンチル} フェニル) 酢酸

15 TLC : Rf 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR} : \delta$ 7.19 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.51-6.45 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.00-3.50 (m, 10H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.90-2.40 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H),
20 1.50-1.00 (m, 11H)。

実施例 2 (7) : {4- [2-ベンジル-3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 $^1\text{H NMR} : \delta$ 2.06 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.69 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 4.61 (d, 1H), 6.45 (s, 2H), 7.15 (m, 9H)。

実施例 3 : メチル (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -4-フェニルブチル} フェニル) 酢酸

ル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} フェニル) アセテート

- 3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチル安息香酸をオキザリルクロライドとの反応に付し、得られた酸クロライドをN, O - ジメチルヒドロキシアミン・塩
- 5 酸塩との反応に付し、N, 3, 5 - トリメトキシ - N, 4 - ジメチルベンズアミドを得た。得られた化合物を4 - フェニルブチルマグネシウムクロリドとの反応に付し、1 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 5 - フェニルペンタン - 1 - オンを得た。得られた化合物をN, N, N', N'', N'' - ペンタメチルジエチレントリアミンの存在下、リチウムジイソプロピル
- 10 ルアミンとメチル [4 - (プロモメチル) フェニル] アセテートとの反応に付し、メチル {4 - [2 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゾイル) - 5 - フェニルペンチル] フェニル} アセテートを得た。得られた化合物を用いて実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
- TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- 15 ¹H NMR : δ 7.32-7.02 (m, 9H), 6.50 (s, 1/2H), 6.44 (s, 3/2H), 4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3/2H), 3.78 (s, 9/2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.90-2.42 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.75-1.05 (m, 4H)。

実施例4 (1) ~ 実施例4 (4)

- 実施例3で製造した化合物を以下のHPLC条件によって精製し、シン-
- 20 ジアステレオマー (実施例4 (1) と実施例4 (2) の混合物) とアンチ-
- ジアステレオマー (実施例4 (3) と実施例4 (4) の混合物) を分離した。

HPLC分取条件

カラム : 順相系 シリカゲルカラム YMC-Pack SIL (250×30 mm) ;

溶出溶媒 : ヘキサン : テトラヒドロフラン = 85 : 15 ;

- 25 流速 : 25 ml/min ;

保持時間 : 37.03 min (シン-ジアステレオマー) 、 39.56 min (アンチ-ジ

アステレオマー)。

上記方法によって得られたシン-ジアステレオマーとアンチ-ジアステレオマーを用いて、以下のHPLC条件によって精製し、以下に示した化合物をそれぞれ分離した。

5 HPLC分取条件

カラム：順相系 CHIRALCEL OJ-H (2 cm ϕ × 25 cm) ;

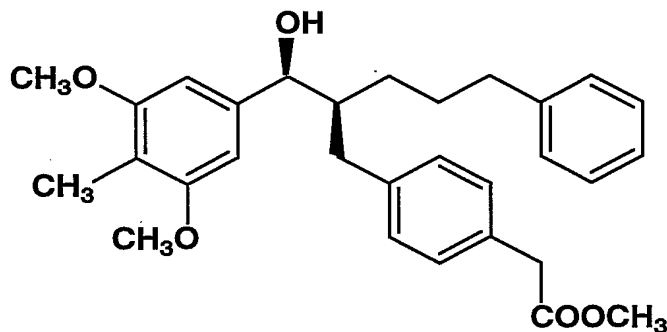
溶出溶媒：メタノール ;

流速：9.5 ml/min ;

保持時間：27.50 min [実施例4 (1)]、24.73 min [実施例4 (2)]、

10 40.56 min [実施例4 (3)]、48.83 min [実施例4 (4)]

実施例4 (1)：メチル (4- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) アセテート

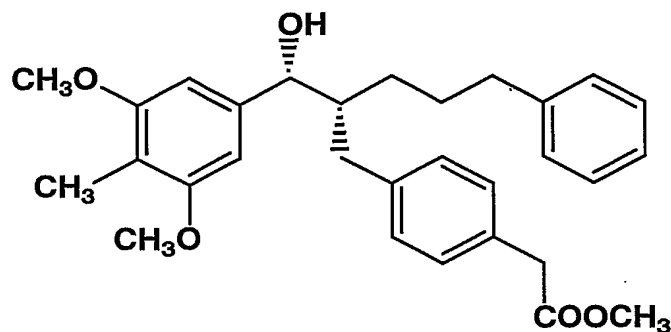


15 TLC：R_f 0.40 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

¹H NMR： δ 7.27-7.02 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.68-1.10 (m, 4H)。

実施例4 (2)：メチル (4- { (2R) - 2 - [(R) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) アセテート

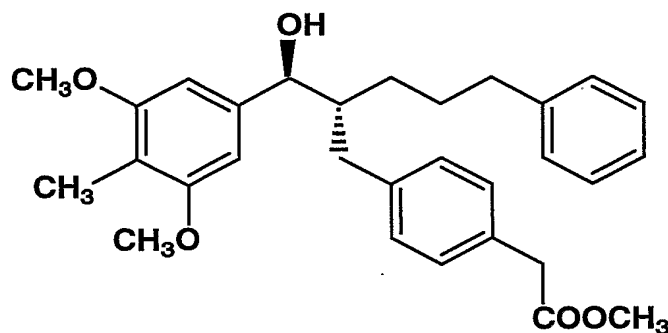
20



TLC、 ^1H NMRデータとも実施例4(1)と同様であった。

実施例4(3)：メチル(4-{(2R)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペン

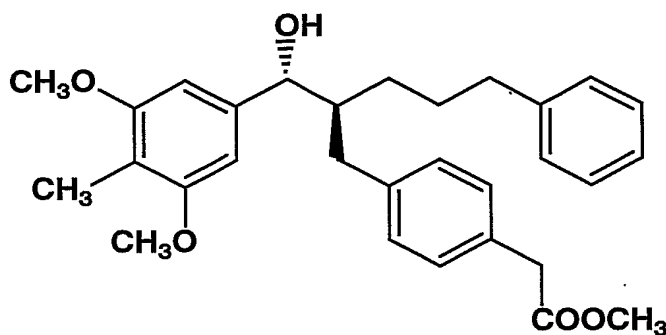
5 チル}フェニル)アセテート



TLC：Rf 0.40 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

^1H NMR： δ 7.25-7.04 (m, 9H), 6.44 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.78-1.38 (m, 4H)。

実施例4(4)：メチル(4-{(2S)-2-[(R)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)アセテート



TLC、 ^1H NMRデータとも実施例4(3)と同様であった。

実施例5(1)：(4-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}

5 フェニル) 酢酸

実施例4(1)で精製された化合物(100mg)のメタノール(3ml)溶液に1N水酸化ナトリウム(3ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、

10 以下の物性値を有する標題化合物(85mg)を得た。

TLC：Rf 0.39 (ジクロロメタン：メタノール=9：1)；

^1H NMR： δ 7.24-7.03 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.10 (m, 4H)。

15 実施例5(2)～実施例5(4)

実施例4(1)で精製された化合物の代わりに実施例4(2)～4(4)で精製された化合物を用いて、実施例5(1)と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例5(2)：(4-{(2R)-2-[(R)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}

20 フェニル) 酢酸

TLC、¹H NMRデータとも実施例5 (1) と同様であった。

実施例5 (3) : (4 - { (2 R) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

5 TLC : R_f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.30-7.05 (m, 9H), 6.43 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H)。

10 実施例5 (4) : (4 - { (2 S) - 2 - [(R) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC、¹H NMRデータとも実施例5 (3) と同様であった。

15 実施例6 : (±) - メチル 2 - [4 - ({ (1 S*) - 1 - [(R*) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (メトキシメトキシ) メチル] - 4 - フェニルブチル} オキシ) フェノキシ] - 4 - メチルベンゾエート

(±) - (1 R*, 2 R*) - 1 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 1 - (メトキシメトキシ) - 5 - フェニルペンタン - 2 - オール (142 mg) とメチル 2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 4 - メチルベンゾエート (249 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (262 mg) およびジエチル アゾジカルボキシレート (0.47 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (128 mg) を得た。

TLC : R_f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 1.66 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.59 (s, 2H),

4.76 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.85 (m, 5H), 7.15 (m, 5H), 7.79 (d, 1H)。

実施例 7 : (±) - メチル 2 - [4 - ({ (1 S*) - 1 - [(R*) - (3 ,
5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェ
5 ニルブチル } オキシ) フェノキシ] - 4 - メチルベンゾエート

実施例 6 で製造した化合物 (128 m g) のテトラヒドロフラン (4 m l) 溶
液に 5 N 塩酸 (1 m l) を加え、混合物を 5 0 ° C で 2 0 時間攪拌した。反応
混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
10 ー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題
化合物 (113 m g) を得た。

T L C : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹ H N M R : δ 1.78 (m , 4 H) , 2.08 (s , 3 H) , 2.31 (s , 3 H) , 2.56 (t , 2 H) , 3.70 (m ,
1 H) , 3.81 (m , 9 H) , 4.34 (m , 1 H) , 4.95 (t , 1 H) , 6.55 (s , 2 H) , 6.71 (br. s. , 1 H) ,
15 6.89 (m , 4 H) , 6.95 (m , 1 H) , 7.13 (m , 5 H) , 7.80 (d , 1 H) 。

実施例 8 : (±) - 2 - [4 - ({ (1 S*) - 1 - [(R*) - (3 , 5 -
ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェニル
ブチル } オキシ) フェノキシ] - 4 - メチル安息香酸

実施例 4 (1) で精製した化合物の代わりに実施例 7 で製造した化合物を
20 用いて実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物
を得た。

T L C : R f 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹ H N M R : δ 1.50-1.90 (m , 4 H) , 2.08 (s , 3 H) , 2.31 (s , 3 H) , 2.58 (t , 2 H) ,
3.81 (s , 6 H) , 4.42 (m , 1 H) , 4.93 (d , 1 H) , 6.56 (s , 3 H) , 6.92-7.28 (m , 10 H) ,
25 8.10 (d , 1 H) 。

実施例 9 : (±) - メチル 2 - [4 - ({ (1 S*) - 1 - [(S*) - (ベ

ンゾイルオキシ) (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] -
 4-フェニルブチル} オキシ) フェノキシ] -4-メチルベンゾエート
 (±) - (1R*, 2R*) - 1 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニ
 ル) - 1 - (メトキシメトキシ) - 5-フェニルペンタン-2-オールの代
 5 わりに実施例7で製造した化合物、およびとメチル 2-(4-ヒドロキシ
 フェノキシ) -4-メチルベンゾエートの代わりに安息香酸を用いて、実施
 例6と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.24 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例10: (±) -メチル 2-[4-({(1S*) - 1 - [(S*) -
 10 (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -4
 -フェニルブチル} オキシ) フェノキシ] -4-メチルベンゾエート

実施例9で製造した化合物 (43mg) のメタノール (2ml) 溶液に炭酸
 カリウム (20mg) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に
 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 15 マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題
 化合物 (29mg) を得た。

TLC: Rf 0.32 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR: δ 1.76 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.71 (d,
 20 1H), 3.81 (m, 9H), 4.32 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.71 (s, 1H),
 6.89 (s, 4H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.80 (d, 1H)。

実施例11: (±) -2-[4-({(1S*) - 1 - [(S*) - (3, 5
 -ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -4-フェニ
 ルブチル} オキシ) フェノキシ] -4-メチル安息香酸

25 実施例4(1)で製造した化合物の代わりに実施例10で製造した化合物
 を用いて、実施例5(1)と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化

化合物を得た。

TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H NMR : δ 1.50-2.00 (m, 4H), 2.06-2.11 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48-2.63 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.73-4.95 (m, 1H), 6.54-6.59 (m, 3H), 6.92-7.28 (m, 10H), 8.10 (d, 1H)。

実施例 12 : (4S) - 4 - ベンジル - 3 - (5 - フェニルペンタノイル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

(4S) - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (26.58 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78°Cで 1.58 Mのn-ブチルリチウム (テトラヒドロフラン溶液 ; 100 ml) を加え、混合物を同温度で40分間攪拌した。混合物に5-フェニルペンタノイルクロライド (32.4 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を加え、-78°Cで5分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (55.29 g) を得た。

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.71 (m, 4H), 2.72 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.26 (m, 10H)。

実施例 13 : (4S) - 4 - ベンジル - 3 - { (2R) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンタノイル } - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

実施例 12 で製造した化合物 (6.13 g) および 3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルベンズアルデヒド (3.60 g) の酢酸エチル (18 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.07 ml) 、塩化トリメチルシリル (3.47 ml) および塩化マグネシウム (347 mg) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水

を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をメタノール (18m l) に溶解し、1 N塩酸 (1.8m l) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=49：1
5 →19：1→9：1→4：1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (8.24 g) を得た。

T L C : R f 0.61 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

¹H NMR : δ 1.58 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (dd, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.09 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.82 (s, 6H), 4.10 (m, 2H), 4.62 (m, 2H),
10 4.80 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.19 (m, 10H)。

実施例 14 : (4 S) - 4 - ベンジル - 3 - { (2 R) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンタノイル} - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

15 実施例 13 で製造した化合物 (28.2 g) のジクロロメタン (109m l) 溶液に0℃で2, 6 - エルチジン (7 m l) と tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (13.7m l) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=49：1→19：1→9：1) で精製し、以下の
20 物性値を有する標題化合物 (32.5 g) を得た。

T L C : R f 0.64 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) ;

¹H NMR : δ -0.27 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.43 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 4.10 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.19 (m, 10H)。

25 実施例 15 : (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - フェ

ニルペンタン-1-オール

実施例 14 で製造した化合物 (31.59 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に水素化ホウ素リチウム (10.9 g) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 0 °C で 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1 → 20 : 1 → 9 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.52 g) を得た。

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ -0.17 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.59 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 3.01 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.70 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 7.21 (m, 5H)。

実施例 16 : (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェ

ニルペンチル メタンスルホネート

実施例 15 で製造した化合物 (200 mg) のテトラヒドロフラン (4.4 ml) 溶液に 0 °C でトリエチルアミン (218 μl) とメシルクロライド (102 μl) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (253 mg) を得た。

TLC : R_f 0.76 (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ -0.21 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.51 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.29 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.19 (m, 5H)。

実施例 17 : tert-ブチル { [(1S, 2R) - 1 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 2 - (ヨードメチル) - 5-フェニルペンチル] オ

キシ} ジメチルシラン

実施例 16 で製造した化合物 (253mg) のアセトン (4.4ml) 溶液にヨウ素ナトリウム (654mg) を加え、混合物を 90°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、
5 無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (263mg) を得た。

TLC : R_f 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) ;

¹H NMR : δ -0.24 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (m, 9H), 1.25 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.34 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 7.19 (m, 5H)。
10

実施例 18 : メチル 3 - (3 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) プロパノエート

亜鉛 (276mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.8ml) の混合物にアルゴン雰囲気下、1, 2-ジブromoエタン (18μl) を加え、混合物を 60°C で 30 分間攪拌した。混合物に塩化トリメチルシリル (50μl) を加え、室温で 30 分間攪拌した。0°C で混合物に実施例 17 で製造した化合物 (400mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.8ml) 溶液を加え、混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。混合物に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム錯体 (73mg)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (171mg) およびメチル 3 - (3-ヨードフェニル) プロパノエート (408mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.8ml) 溶液を加え、混合物を 40°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト (商品名) を用いて、ろ過した。ろ液に 0.01N 塩酸を加え、
25 酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン :

酢酸エチル＝50：1→20：1→12：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（186mg）を得た。

TLC：Rf 0.51（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）；

¹H NMR：δ -0.17 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.94 (m, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.67 (m, 9H), 3.67 (m, 3H), 3.81 (m, 6H), 4.68 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.19 (m, 9H)。

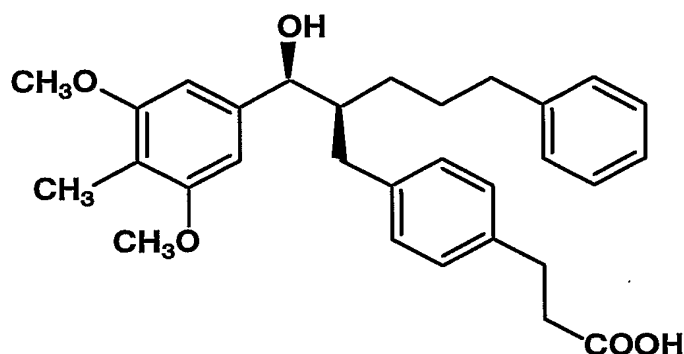
実施例19：メチル 3－（3－{（2S）－2－[（S）－（3，5－ジメトキシ－4－メチルフェニル）（ヒドロキシ）メチル]－5－フェニルペンチル}フェニル）プロパノエート

10 実施例18で製造した化合物（186mg）のテトラヒドロフラン（1ml）溶液に0℃で1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（2.66ml）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を0.01N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
15 後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→9：1→6：1）によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物（129mg）を得た。

TLC：Rf 0.25（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）；

¹H NMR：δ 1.52 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.91 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.59 (d, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.15 (m, 9H)。

実施例20：3－（3－{（2S）－2－[（S）－（3，5－ジメトキシ－4－メチルフェニル）（ヒドロキシ）メチル]－5－フェニルペンチル}フェニル）プロパン酸



実施例 4 (1) で製造した化合物の代わりに実施例 19 で製造した化合物を用いて、実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
¹H NMR : δ 1.26 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.56 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.11 (m, 9H)。

実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (26)

- 10 5-フェニルペンタノイルクロライドまたは相当する酸クロライド誘導体、
 3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒドまたは相当するアルデヒド誘導体、メチル 3-(3-ヨードフェニル)プロパノエートまたは相当するアリールハロゲン誘導体を用いて、実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 → 実施例 17 → 実施例 18 → 実施例 19 → 実施
 15 例 20 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

実施例 20 (1) : (4- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC : R_f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 20 ¹H NMR : δ 7.24-7.03 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m,

1H), 1.75-1.10 (m, 4H)。

実施例 20 (2) : (4- { (2S) - 2- [(S) - ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

5 TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.26-7.02 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.46 (t, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.67-1.14 (m, 4H)。

実施例 20 (3) : (3- { (2S) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

15 ¹H NMR : δ 7.30-7.00 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.20 (m, 4H)。

実施例 20 (4) : 3- (4- { (2S) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) プロパン酸

TLC : Rf 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

20 ¹H NMR : δ 1.28 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.93 (t, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.56 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.14 (m, 9H)。

実施例 20 (5) : {4- [(2S) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5- (2-チエニル) ペンチル] フェニル} 酢酸

25 TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.18 (d, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.81-3.75 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.69-2.57 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.44-1.15 (m, 2H)。

実施例 20 (6) : (4- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.26-7.03 (m, 9H), 6.49 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.79 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.46 (t, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.69-1.16 (m, 4H)。

実施例 20 (7) : (3- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェノキシ) 酢酸

TLC : Rf 0.22 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.27 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.46 (t, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.59 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 6.74 (m, 3H), 7.16 (m, 6H)。

実施例 20 (8) : (4- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェノキシ) 酢酸

TLC : Rf 0.17 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.25 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.56 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.20 (m, 3H)。

実施例 20 (9) : 4- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル}

安息香酸

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 5H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.92 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H),
5 2.09 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.70-1.09 (m, 4H)。

実施例 20 (10) : {4 - [(2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (3-チエニル) ペンチル] フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル : 酢酸 = 2 : 1 : 0.1) ;

10 ¹H NMR : δ 1.29 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.59 (d, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (m, 3H)。

実施例 20 (11) : 3 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル}

15 安息香酸

TLC : Rf 0.52 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.37-7.01 (m, 7H), 6.50 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.91 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.70-1.13 (m, 4H)。

20 実施例 20 (12) : 2 - (4 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェノキシ) - 2-メチルプロパン酸

TLC : Rf 0.60 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 7.25-7.15 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.80 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.60-1.10 (m, 4H)。

実施例 20 (13) : 2-(4-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジ
メトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェノキシ)安息香酸

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 $^1\text{H NMR}$: δ 8.22 (dd, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 6H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.88 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.48 (t, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.44-1.15 (m, 2H)。

10 実施例 20 (14) : 2-(4-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジ
メトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)-2-メチルプロパン酸

TLC : Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 $^1\text{H NMR}$: δ 7.30-7.03 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.82 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。

実施例 20 (15) : (4-{(2S)-2-[(S)-(2-クロロ-4,
5-ジメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

20 $^1\text{H NMR}$: δ 7.26-6.94 (m, 10H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.56-2.36 (m, 3H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.77-1.24 (m, 4H)。

25 実施例 20 (16) : (4-{(2S)-2-[(S)-(3,4-ジメト
キシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)
酢酸

TLC : Rf 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.24 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.58 (d, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.15 (m, 9H)。

実施例 20 (17) : (4- { (2R) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメト
5 キシー 4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4-フェノキシブチル} フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.79 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.87 (m, 8H), 4.78 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.78 (dd,
10 2H), 6.92 (m, 1H), 7.19 (m, 6H)。

実施例 20 (18) : (4- { (2S) - 2 - [(S) - (3-クロロ-2-
チエニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル)
酢酸

TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.26-7.00 (m, 10H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.60 (s,
15 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.60-2.37 (m, 3H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.71-1.20 (m, 4H)。

実施例 20 (19) : (4- { (2S) - 2 - [(S) - (2, 6-ジメト
キシ-3-ピリジニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル}
フェニル) 酢酸

20 TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.48 (d, 1H), 7.24-7.00 (m, 9H), 6.27 (d, 1H), 4.76 (d, 1H),
3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.84 (dd, 1H), 2.55-2.34 (m, 3H),
2.18-2.09 (m, 1H), 1.66-1.12 (m, 4H)。

実施例 20 (20) : 4- (4- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジ
25 メトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) ブタン酸

TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.20-7.00 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.80 (dd, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.70-1.10 (m, 4H)。

- 5 実施例 20 (21) : (4 - { (2S) - 2 - [(S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 ¹H NMR : δ 1.25 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.44 (t, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.55 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.15 (m, 9H)。

実施例 20 (22) : (4 - { (2S) - 2 - [(S) - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

- 15 TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.34-7.02 (m, 13H), 6.50 (t, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.66-1.11 (m, 4H)。

- 20 実施例 20 (23) : (4 - { (2S) - 2 - [(S) - ヒドロキシ (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 25 ¹H NMR : δ 7.25-7.01 (m, 9H), 6.94 (s, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.66-1.10 (m, 4H)。

実施例 20 (24) : (4 - { (2S) - 2 - [(S) - [3 - (シクロペ

ンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.25-7.00 (m, 9H), 6.87-6.80 (m, 3H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.56
5 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.43 (t, 2H),
2.04-1.75 (m, 7H), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 2H)。

実施例 20 (25) : (4 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェニルブチル} フェニル) 酢酸

10 TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H NMR : δ 7.22-7.09 (m, 7H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.55 (t, 2H),
2.10-1.99 (m, 4H), 1.69-1.43 (m, 2H)。

実施例 20 (26) : {4 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ -
15 1H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] フェニル} 酢酸

TLC : Rf 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.22-7.04 (m, 8H), 6.53 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 3.82 (s, 6H),
3.62 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.82 (dd 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.62-2.28 (m,
20 3H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.70-1.30 (m, 2H)。

実施例 21 : (4 - { (2R) - 2 - [(R) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェニルブチル} フェニル) 酢酸

(4S) - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンの代わりに
25 (4R) - 4 - ベンジル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン、5 - フェニルペンタノイルクロライドの代わりに 4 - フェニルブタノイルクロライドお

よびメチル 3-(3-ヨードフェニル)プロパノエートの代わりにメチル (4-ヨードフェニル)アセテートを用いて、実施例12→実施例13→実施例14→実施例15→実施例16→実施例17→実施例18→実施例19→実施例20と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC: R_f 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H NMR: δ 7.22-7.09 (m, 7H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.69-1.42 (m, 2H)。

10 実施例22:メチル 2-({(2S)-2-[(S)-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルペンチル}オキシ)ベンゾエート

(±)-(1R*, 2R*)-1-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-1-(メトキシメトキシ)-5-フェニルペンタン-2-オールの代わりに実施例15で製造した化合物、およびメチル 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-4-メチルベンゾエートの代わりにメチル 2-ヒドロキシベンゾエートを用いて実施例6と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.73 (ヘキサン:ジエチルエーテル=4:1)。

20 実施例23:2-({(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}オキシ)安息香酸

実施例18で製造した化合物の代わりに実施例22で製造した化合物を用いて、実施例19→実施例20と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

25 TLC: R_f 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) ;

¹H NMR: δ 1.73 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.66

(s, 6H), 4.12 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.17 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 8.13 (d, 1H)。

実施例 2 3 (1) ~ 実施例 2 3 (4)

- 5 メチル 2-ヒドロキシベンゾエートの代わりに相当するフェノール誘導体を用いて、実施例 2 2 → 実施例 2 3 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 2 3 (1) : 3- ({ (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } オキシ) 安息香酸

- 10 T L C : R f 0.098 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
¹H NMR : δ 7.70 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.42-7.06 (m, 7H), 6.49 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.20 (m, 4H)。

- 15 実施例 2 3 (2) : 4- ({ (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } オキシ) 安息香酸

- T L C : R f 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;
¹H NMR : δ 1.59 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 4.05 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.81 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.93 (d, 2H),
 20 7.18 (m, 5H), 8.04 (d, 2H)。

実施例 2 3 (3) : [3- ({ (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } オキシ) フェニル] 酢酸

- T L C : R f 0.31 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
 25 ¹H NMR : δ 7.32-7.08 (m, 6H), 6.92-6.78 (m, 3H), 6.47 (s, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.62-2.50 (m,

2H), 2.08-1.20 (m, 5H), 2.07 (s, 3H)。

実施例 23 (4) : [4 - ({ (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } オキシ) フェニル] 酢酸

5 TLC : R_f 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.30-7.08 (m, 7H), 6.86 (d, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 4H)。

実施例 24 : エチル 1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピロール-2-カルボキシレート

60%水素化ナトリウム (24mg) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、エチル 1H-ピロール-2-カルボキシレート (78mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加えた。混合物を
15 50℃で30分間攪拌した。混合物に室温で、実施例 16 で製造した化合物 (200mg) を加えた。反応混合物を50℃で15時間攪拌した。反応混合物に室温で1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) によって
20 精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (166mg) を得た。

TLC : R_f 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.26-7.02 (m, 5H), 6.91 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.06 (dd, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.60-1.00 (m, 4H), 1.27 (t, 3H), 0.95 (s,
25 9H), 0.05 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

実施例 25 : 1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-

メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1 H
- ピロール - 2 - カルボン酸

実施例 18 で製造した化合物の代わりに実施例 24 で製造した化合物を用
いて、実施例 19 → 実施例 20 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標

5 題化合物を得た。

TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.26-7.00 (m, 6H), 6.79 (dd, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.11 (dd, 1H),
4.65-4.55 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 1H),
2.08 (s, 3H), 1.58-1.08 (m, 4H)。

10 実施例 25 (1) ~ 実施例 25 (4)

エチル 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート の代わりに相当する複素
環誘導体を用いて、実施例 24 → 実施例 25 と同様の操作をし、以下の本発
明化合物を得た。

実施例 25 (1) : 1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ
15 - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル}
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

TLC : Rf 0.19 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30-7.04 (m, 5H), 6.50 (s, 2H),
4.48-4.38 (m, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.22 (m,
20 1H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.10 (m, 4H)。

実施例 25 (2) : 1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ
- 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル}
- 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

TLC : Rf 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

25 ¹H NMR : δ 1.25 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.47
(m, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.03 (dd, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.45 (s, 2H),

6.53 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.36 (t, 1H)。

実施例 25 (3) : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-イミダゾール-4-イル) 酢酸

5 TLC : Rf 0.16 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.00 (brs, 1H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.68 (brs, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.74-3.50 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 4H)。

実施例 25 (4) : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.28-7.12 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.10 (m, 2H)。

実施例 26 : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピロール-3-イル) アセトニトリル

20 エチル 1H-ピロール-2-カルボキシレートに代わって 1H-ピロール-3-イルアセトニトリルを用いて実施例 24 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ -0.19 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.13 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.97 (dd, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.44

(m, 4H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (m, 3H)。

実施例 27 : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1 H - ピロール - 3 - イル) 酢酸

- 5 実施例 26 で製造した化合物 (95mg) のエタノール (2ml) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、混合物をマイクロウェーブ 80W、150℃、15bar で、45 分間反応に付した。反応混合物を 1N 塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
- 10 イー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (75mg) を得た。

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- ¹H NMR : δ 1.18 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.96 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.41 (d, 15 1H), 6.06 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.55 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (m, 3H)。

実施例 28 : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1 H - インドール - 3 - イル) 酢酸

- エチル 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート の代わりに 1 H - インドール - 3 - イル 酢酸 を用いて、実施例 24 → 実施例 19 と同様の操作をし、
- 20 以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- ¹H NMR : δ 1.47 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 4.12 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 25 6.99 (m, 3H), 7.15 (m, 6H), 7.57 (d, 1H)。

実施例 29 : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル)

シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] -
5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-イル) メタノール

水素化リチウムアルミニウム (15mg) のテトラヒドロフラン (1ml)
溶液にエチル 1- { (2S) - 2- [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル)
5 シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] -
5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (実施
例16で製造した化合物とエチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシレ
ートを用いて実施例24と同様の方法で製造した。) (40mg) のテトラヒ
ドロフラン (1ml) 溶液を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。反応混
10 合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液、無水硫酸マグネシウムおよび酢酸エチル
を順次加え、混合物を室温で20分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃
縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (35mg) を得た。

TLC : R_f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.42 (s, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 4.72 (d, 1H),
15 4.50 (d, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.20
(m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78-1.12 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s,
3H)。

実施例30 : 1- { (2S) - 2- [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル)
シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] -
20 5-フェニルペンチル} - 4- (クロロメチル) - 1H-ピラゾール

実施例29で製造した化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (2ml)
溶液に0℃でトリエチルアミン (52μl)、塩化リチウム (15.8mg) およ
びメタンスルホニルクロライド (22μl) を加え、混合物を0℃で2時間、
室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。ろ液
25 を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.44 (s, 1H), 7.28-7.04 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.70-1.08 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.171 (s, 3H)。

- 5 実施例 3 1 : (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1 H-ピラゾール-4-イル) アセトニトリル

実施例 3 0 で製造した化合物のジメチルスルホキシド (2 ml) 溶液にシアン化ナトリウム (46 mg) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (88 mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 $^1\text{H NMR}$: δ 7.37 (s, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.02 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。

実施例 3 2 : (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1 H-ピラゾール-4-イル) 酢酸

- 20 実施例 3 1 で製造した化合物のエタノール溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、混合物を 80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- 25 TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.46 (s, 1H), 7.28-7.05 (m, 6H), 6.52 (s, 2H), 4.42-4.35 (m,

2H), 4.06 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.02 (m, 4H)。

実施例 33 : 1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] -
5 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

実施例 29 で製造した化合物 (160mg) の酢酸エチル (1ml) - ジメチル
ルスルホキシド (1ml) 溶液にトリエチルアミン (248 μ l) および三酸化
硫黄-ピリジン錯体 (142mg) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反
応混合物を酢酸エチルで希釈した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄
10 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物
(274mg) を得た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : ジエチルエーテル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ 9.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28-7.03 (m, 5H),
6.44 (s, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H),
15 2.54-2.44 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.76-1.39 (m, 3H), 1.12 (m,
1H), 0.95 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

実施例 34 : エチル (2E) - 3 - (1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-
ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェ
ニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-イル)
20 アクリレート

エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (100mg) のテトラヒ
ドロフラン (0.5ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃で水素化ナトリウム
(10.7mg) を加えた。混合物を 10 分間攪拌し、実施例 33 で製造した化
合物 (274mg) のテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液を加え、混合物を室
25 温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽
出物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（112mg）を得た。

TLC：Rf 0.56（ヘキサン：ジエチルエーテル＝4：1）；

- 5 $^1\text{H NMR}$ ： δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.28-4.17 (m, 3H), 3.97 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.71-1.37 (m, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。
- 10 実施例 35：(2E)-3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

実施例 18 で製造した化合物の代わりに実施例 34 で製造した化合物を用いて、実施例 19→実施例 20 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.35（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）；

- $^1\text{H NMR}$ ： δ 1.20 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.15 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.41 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (s, 1H)。
- 20

実施例 36：エチル 3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノエート

- 実施例 18 で製造した化合物の代わりに実施例 34 で製造した化合物を用いて、実施例 19 と同様の操作をし、得られたエチル (2E)-3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)
- 25

(ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アクリレート (39 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、10%パラジウム - 炭素 (8 mg) を加えた。混合物を水素ガス雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する
5 標題化合物 (39 mg) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.35 (s, 1H), 7.29-7.12 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.77 (t, 2H), 2.64-2.38 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H),
10 1.72-1.57 (m, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.12 (m, 1H)。

実施例 37 : 3 - (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパン酸

実施例 4 (1) で製造した化合物の代わりに実施例 36 で製造した化合物
15 を用いて、実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H NMR : δ 1.23 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.03 (dd, 1H), 4.34 (m, 2H), 6.51 (s, 2H),
20 7.00 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.35 (s, 1H)。

実施例 38 : 1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒド

エチル 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレートの代わりに 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒドを用いて実施例 24 と同様の操作をし、以下の
25 物性値を有する標題化合物を得た。

HPTLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 9.92 (s, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.10 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

実施例 39 : 3 - (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン酸

実施例 33 で製造した化合物の代わりに実施例 38 で製造した化合物を用いて、実施例 34 → 実施例 36 → 実施例 37 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.32-7.05 (m, 6H), 6.53 (s, 2H), 6.01 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.97 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.05 (m, 2H)。

実施例 40 : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } - 1H - ピラゾール - 3 - イル) 酢酸

エチル 1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル } - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの代わりに実施例 38 で製造した化合物を用いて、実施例 29 → 実施例 30 → 実施例 31 → 実施例 32 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.23 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.09 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.20 (m, 4H)。

実施例 4 1 (1) ~ 実施例 4 1 (2)

5 エチル 1 H-ピロール-2-カルボキシレートに代わってエチル 3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例 2 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する化合物をそれぞれ得た。

実施例 4 1 (1) : エチル 1- { (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 3-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキシレート

TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.28-7.04 (m, 6H), 6.55 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.60-1.20 (m, 4H), 1.32 (t, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)。

実施例 4 1 (2) : エチル 1- { (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 5-メチル-1 H-ピラゾール-3-カルボキシレート

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.30-7.06 (m, 6H), 6.47 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.37 (q, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.72-1.20 (m, 4H), 1.37 (t, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

実施例 4 2 (1) ~ 実施例 4 2 (2)

エチル 1- { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シ
 リル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5
 -フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの代わり
 に実施例 4 1 (1) で製造した化合物または実施例 4 1 (2) で製造した化
 5 合物を用いて、実施例 2 9 → 実施例 3 0 → 実施例 3 1 → 実施例 3 2 と同様の
 操作をし、以下に示した化合物を得た。

実施例 4 2 (1) : (1- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキ
 シ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル}
 - 3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) 酢酸

10 TLC : R_f 0.19 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
¹H NMR : δ 7.32-7.04 (m, 5H), 6.54 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (d, 1H),
 4.15-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.51 (d, 2H), 2.65-2.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H),
 2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.10 (m, 4H)。

実施例 4 2 (2) : (1- { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキ
 15 シ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル}
 - 5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) 酢酸

TLC : R_f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;
¹H NMR : δ 7.32-7.04 (m, 5H), 6.52 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.64 (d, 1H),
 4.03 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 1H),
 20 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.72-1.16 (m, 4H)。

実施例 4 3 (1) ~ 実施例 4 3 (2)

エチル 1H-ピロール-2-カルボキシレートの代わりにエチル 3-
 メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを用いて、実施例 2 4 →
 実施例 2 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する化合物をそれぞれ得た。

25 実施例 4 3 (1) : (1- { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジ
 メチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メ

チル] - 5 - フェニルペンチル} - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
ル) メタノール

HPTLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.30-7.02 (m, 6H), 6.44 (s, 2H), 4.71 (d, 1H), 4.44 (d, 2H),
5 4.15 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.20
(m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.10 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s,
3H)。

実施例 4 3 (2) : (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジ
メチル) シリル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メ
10 チル] - 5 - フェニルペンチル} - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
ル) メタノール

HPTLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.36 (s, 1H), 7.28-7.04 (m, 5H), 6.48 (s, 2H), 4.80 (d, 1H),
4.44 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.18
15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78-1.10 (m, 4H), 0.97 (s, 9H), 0.05 (s,
3H), -0.14 (s, 3H)。

実施例 4 4 (1) ~ 実施例 4 4 (2)

エチル 1 - { (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シ
リル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 5
20 - フェニルペンチル} - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの代わり
に実施例 4 3 (1) で製造した化合物または実施例 4 3 (2) で製造した化
合物を用いて、実施例 2 9 → 実施例 3 0 → 実施例 3 1 → 実施例 3 2 と同様の
操作をし、以下の化合物を得た。

実施例 4 4 (1) : (1 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキ
25 シ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル}
- 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.29-7.05 (m, 6H), 6.54 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.38-1.05 (m, 2H)。

- 5 実施例 44 (2) : (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 ¹H NMR : δ 7.43 (s, 1H), 7.29-7.04 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.80-1.10 (m, 4H)。

実施例 45 : 3 - (1 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピロール-3-イル) プロパン酸

- 15 エチル 1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの代わりにエチル 1 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 16 で製造した化合物とエチル 1H-ピロール-3-カルボキシレートを用いて、実施例 24 と同様の操作をして製造した) を用いて、実施例 29 → 実施例 33 → 実施例 34 → 実施例 36 → 実施例 37 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

- 25 TLC : Rf 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.19 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.43

(m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.94 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.51 (t, 1H), 7.14 (m, 5H)。

実施例 46 : (3S) - 3 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル]
5 オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェ
ニルヘキサンニトリル

実施例 30 で製造した化合物の代わりに実施例 17 で製造した化合物を用
いて、実施例 31 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得
た。

10 TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) ;
¹H NMR : δ 7.30-7.09 (m, 5H), 6.41 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.80 (s, 6H),
2.63-2.52 (m, 3H), 2.37 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.75-1.39
(m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.20 (s, 3H)。

実施例 47 : (3S) - 3 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル]
15 オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェ
ニルヘキサナール

実施例 46 で製造した化合物 (357mg) のトルエン (7ml) 溶液にアル
ゴン雰囲気下、-78℃で 1.01M の水素化ジイソブチルアルミニウムトルエ
ン溶液 (1.5ml) を加えた。混合物を -78℃で 10 分、0℃で 50 分間そ
20 れぞれ攪拌した。氷冷下で 1N 塩酸を加え、攪拌した。反応混合物に酢酸エ
チルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (370mg) を得た。

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) 。

実施例 48 : (3S) - 3 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル]
25 オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェ
ニルヘキサン酸

実施例 47 で製造した化合物 (370mg) の *tert*-ブチルアルコール (8 ml) と水 (2 ml) の混合溶液に 2-メチル-2-ブテン (0.37ml)、リン酸二水素ナトリウム (138mg) および亜塩素酸ナトリウム (260mg) を加え、混合物を室温で 70 分間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (320mg) を得た。

TLC : R_f 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 49 : メチル 4- ({ (3S) - 3 - [(S) - { [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェニルヘキサノイル } アミノ) - 3-ヒドロキシブタノエート

実施例 48 で製造した化合物 (320mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液にメチル 4-アミノ-3-ヒドロキシブタノエート塩酸塩 (218mg)、トリエチルアミン (0.23ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (148mg)、1-エチル-3- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩 (247mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (330mg) を得た。

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.31-7.12 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.86-5.77 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.35 (d, 1H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.75-1.22 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s,

3H)。

実施例 50 : メチル 4 - ({ (3 S) - 3 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェニルヘキサノイル } アミノ) - 3-オキソブタノエート

- 5 実施例 49 で製造した化合物 (99mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 1, 1, 1-トリス (アセトキシ) - 1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3- (1 H) -オン (デス・マーティン試薬、105mg) を加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、
- 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (61mg) を得た。

TLC : R_f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- ¹H NMR : δ 7.29-7.12 (m, 5H), 6.44 (s, 2H), 6.08 (t, 1H), 4.68 (d, 1H),
- 15 4.17-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 5H), 1.74-1.22 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。

- 実施例 51 : メチル (2 - { (2 S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1, 3-チアゾール-5-イル) アセテート
- 20

- 実施例 50 で製造した化合物 (30mg) のトルエン (3 ml) 溶液に 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (ローソン試薬、23mg) を加えた。混合物を
- 25 30 分間還流し、反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、以下の物性値を有

する標題化合物 (28mg) を得た。

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.40 (t, 1H), 7.28-7.08 (m, 5H), 6.48 (s, 2H), 4.71 (d, 1H),
3.80 (s, 6H), 3.78 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H),
5 2.54-2.46 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.71-1.23 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.02
(s, 3H), -0.18 (s, 3H)。

実施例 52 : (2 - { (2S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4
- メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1,
3 - チアゾール - 5 - イル) 酢酸

10 実施例 51 で製造した化合物を用いて、実施例 20 → 実施例 19 と同様の
操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.42 (s, 1H), 7.19-6.99 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 4.59 (d,
1H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.14 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.44 (t, 2H),
15 2.26-2.13 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.61-1.15 (m, 4H)。

実施例 53 : メチル (2 - { (2S) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジ
メチル) シリル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メ
チル] - 5 - フェニルペンチル} - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) アセ
テート

20 トリフェニルホスフィン (137mg) およびヨウ素 (132mg) のジクロロ
エタン (5ml) 溶液に実施例 50 で製造した化合物 (104mg) およびトリ
エチルアミン (0.15ml) のジクロロメタン (5ml) 溶液を加え、混合物
を 35℃ で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、以下
25 の物性値を有する標題化合物 (29mg) を得た。

TLC : Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 7.28-7.09 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.86 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.71-1.19 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.19 (s, 3H)。

- 5 実施例 5 4 : (2 - { (2 S) - 2 - [(S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル} - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) 酢酸

実施例 1 9 で製造した化合物の代わりに実施例 5 3 で製造した化合物を用いて、実施例 2 0 → 実施例 1 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標

- 10 題化合物を得た。

TLC : R_f 0.32 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.21-7.01 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.47 (t, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.59-1.12 (m, 4H)。

- 15 実施例 5 5 : (2 R) - 2 - [(S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンタン酸

- 実施例 1 3 で製造した化合物 (4.97 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) と水 (25 ml) の混合溶液に 0 °C で水酸化リチウム (2.43 g) の 30 % 過酸化水素水 (10 ml) 懸濁液を加え、混合物を 0 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム (14.5 g) の水 (100 ml) 溶液、5 N 塩酸 (14 ml) を加えた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で
25 精製し、化合物 (2.05 g) を得た。このようにして得られた化合物を実施例 1 3 で製造した化合物の代わりに用いて実施例 1 4 と同様の操作をし、さら

に 1 N 塩酸を用いて加水分解し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H NMR : δ -0.21 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.21 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.65 (d, 1H),
5 6.46 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.17 (m, 3H)。

実施例 56 : メチル 4- ({ (2R) - 2- [(S) - { [text-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンタノイル} アミノ) ベンゾエート

実施例 55 で製造した化合物 (100mg) のジクロロメタン (1ml) 溶液
10 に 0℃ でオキザリルクロライド (37 μ l) および触媒量のジメチルホルムアミドを加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酸クロライドを得た。メチル 4-アミノベンゾエート (384mg) のジクロロメタン (1ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (44 μ l) と得られた酸クロライドのジクロロメタン (1ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌
15 した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 \rightarrow 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (42mg) を得た。

T L C : R f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

20 ¹H NMR : δ 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.28-7.08 (m, 5H), 6.42 (s, 2H), 4.73 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.58 (t, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90-1.30 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

実施例 57 : 4- ({ (2R) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンタノイル} アミノ) 安息香酸
25

実施例 19 で製造した化合物の代わりに実施例 56 で製造した化合物を用いて、実施例 20 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.30 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 $^1\text{H NMR}$: δ 8.04 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.30-7.08 (m, 5H), 6.49 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.65-2.50 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02-1.20 (m, 4H)。

実施例 57 (1) ~ 実施例 57 (3)

- メチル 4-アミノベンゾエートの代わりに相当するアニリン誘導体を用いて実施例 56 → 実施例 57 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。
- 10 実施例 57 (1) : 3- ({ (2R) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ) 安息香酸

TLC : Rf 0.17 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 $^1\text{H NMR}$: δ 7.98 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29-7.09 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05-1.40 (m, 4H)。

- 実施例 57 (2) : [4- ({ (2R) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ) フェニル] 酢酸
- 20

TLC : Rf 0.10 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- $^1\text{H NMR}$: δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 8H), 6.49 (s, 2H), 4.80 (d, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.30 (m, 4H)。
- 25 実施例 57 (3) : [3- ({ (2R) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンタ

ノイル} アミノ) フェニル] 酢酸

TLC : Rf 0.14 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.47 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.29-7.08 (m, 6H), 7.02 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.79 (d, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.42 (m, 4H)。

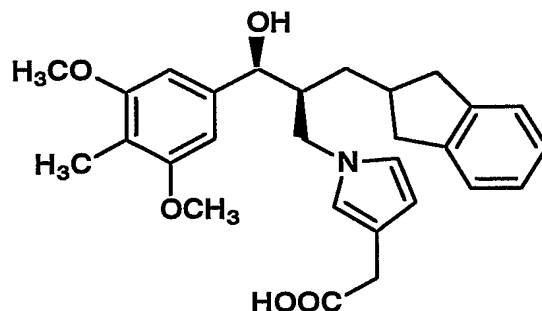
実施例 58 : (2S, 3S) - 3 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) プロピル メタンスルホネート

10 5-フェニルペンタノイル クロライドの代わりに、3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) プロパノイル クロライドを用いて、実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.86 (トルエン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

15 ¹H NMR : δ 7.18-7.02 (m, 4H), 6.46 (s, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.60-2.38 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.58-1.22 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.19 (s, 3H)。

20 実施例 59 : { 1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル } 酢酸



実施例 16 で製造した化合物の代わりに実施例 58 で製造した化合物を用いて、実施例 26 → 実施例 27 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス；

5 TLC : R_f 0.39 (ジクロロメタン：メタノール=9 : 1) ；

¹H NMR : δ 7.15-7.02 (m, 4H), 6.64 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.08 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 2H)。

10 実施例 59 (1) ~ 実施例 59 (5)

3- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) プロパノイル クロライドの代わりに相当する酸クロライド化合物を、3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 58 → 実施例 59 と同様の操作をし、以下の化合物を得た。

15 実施例 59 (1) : (1- { (2S) -2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸

性状：アモルファス；

TLC : R_f 0.52 (ジクロロメタン：メタノール=9 : 1) ；

20 ¹H NMR : δ 7.20 (dd, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.58-6.54 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.08-6.05 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 2H)。

25 実施例 59 (2) : {1- [(2S, 3S) -2- (1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸

性状：アモルファス；

T L C : R f 0.51 (ジクロロメタン：メタノール=9：1)；

¹H NMR : δ 1.77-2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.42-2.60 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.98-4.09 (m, 1H), 4.09-4.22 (m, 1H), 4.62 (d, 1H),
5 5.81-5.89 (m, 1H), 6.08 (t, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.70-6.84 (m, 4H)。

実施例59(3)：{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-3-(3, 4, 5-トリ
メトキシフェニル)プロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢酸

性状：アモルファス；

10 T L C : R f 0.17 (ヘキサン：酢酸エチル=1：2)；

¹H NMR : δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.08 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H)。

実施例59(4)：{1-[(2S, 3S)-3-(4-アセチル-3, 5-
15 ジメトキシフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-
イルメチル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢
酸

性状：アモルファス；

T L C : R f 0.20 (ジクロロメタン：メタノール=9：1)；

20 ¹H NMR : δ 7.20-7.08 (m, 4H), 6.61 (dd, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.06 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.42 (m, 2H)。

実施例59(5)：{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1
25 H-インデン-2-イルメチル)-3-(4-エチル-3, 5-ジメトキシ
フェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢酸

性状：アモルファス；

TLC：Rf 0.56（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

¹H NMR：δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.08 (t, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。

実施例 60：1-[(2S, 3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-1H-ピロール-3-カルボアルデヒド

1H-ピロール-3-イルアセトニトリルの代わりに1H-ピロール-3-カルボアルデヒドおよび実施例 16 で製造した化合物の代わりに実施例 58 で製造した化合物を用いて実施例 26 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.53（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

¹H NMR：δ 9.67 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 5H), 6.55 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.76 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.76 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.58-2.35 (m, 2H), 2.29 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

実施例 61：(2E)-3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}アクリル酸

実施例 33 で製造した化合物の代わりに実施例 60 で製造した化合物を用いて、実施例 34 → 実施例 35 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス；

TLC：Rf 0.42（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

¹H NMR：δ 7.69 (d, 1H), 7.18-7.08 (m, 4H), 6.96 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H),
6.49 (s, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.04
5 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.55-2.28 (m, 3H), 2.16 (m, 1H),
2.06 (s, 3H), 1.37 (m, 2H)。

実施例 62：3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-
インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパ
10 ン酸

実施例 34 で製造した化合物の代わりに実施例 61 で製造した化合物を用いて、実施例 36 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：アモルファス；

15 TLC：Rf 0.58（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

¹H NMR：δ 7.18-7.05 (m, 4H), 6.58 (dd, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.49 (s, 2H),
5.97 (dd, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H),
3.01-2.85 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.44-2.28 (m, 3H), 2.15 (m,
1H), 2.06 (s, 3H), 1.41-1.32 (m, 2H)。

20 実施例 62 (1)：3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-ヒドロキシ-3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパ
ン酸

3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒドの代わりに 3, 4, 5-
25 トリメトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例 58→実施例 60→実施例
61→実施例 62 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得

た。

性状：アモルファス；

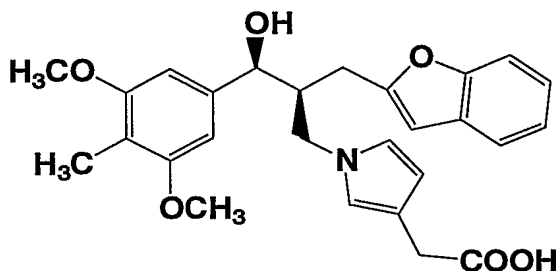
TLC：Rf 0.44（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^1H NMR： δ 7.16-7.08 (m, 4H), 6.59-6.55 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 3H),
 5 5.98-5.95 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.85
 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.60-2.53 (m,
 2H), 2.46-2.30 (m, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 2H)。

実施例 63 (1) ～実施例 63 (10)

(4S)－4－ベンジル－1, 3－オキサゾリジン－2－オンまたは (4
 10 R)－4－ベンジル－1, 3－オキサゾリジン－2－オンを用いて、5－フ
 ェニルペンタノイルクロライドの代わりに相当する酸クロライド化合物を用
 いて、3, 5－ジメトキシ－4－メチルベンズアルデヒドまたはその代わり
 に相当するアルデヒド化合物を用いて、エチル 1H－ピロール－2－カル
 ボキシラートの代わりに 1H－ピロール－3－イルアセトニトリルまたは相
 15 当するシアノ化合物を用いて、実施例 12→実施例 13→実施例 14→実施
 例 15→実施例 16→実施例 26→実施例 27→実施例 19 で示される方法
 と同様の操作をし、以下の標題化合物を得た。

実施例 63 (1)：{1－[(2S, 3S)－2－(1－ベンゾフラン－2
 20 ーイルメチル)－3－(3, 5－ジメトキシ－4－メチルフェニル)－3－
 ヒドロキシプロピル]－1H－ピロール－3－イル} 酢酸



TLC：Rf 0.25（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）；

$^1\text{H NMR}$: δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.69-6.66 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.10 (t, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.73-2.50 (m, 3H), 2.06 (s, 3H)。

5 実施例 63 (2) : {1-[(2R, 3R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢酸
TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.37 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 3H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.00 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 6.06-6.09 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.59-6.68 (m, 2H), 7.00-7.17 (m, 4H)。

15 実施例 63 (3) : {1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピラゾール-4-イル} 酢酸

TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.31-1.57 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.16-2.62 (m, 4H), 2.85-3.13 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 4.10 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.49 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 7.00-7.19 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)。

20 実施例 63 (4) : {1-[(2S, 3S)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢酸

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 $^1\text{H NMR}$: δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.50-6.45 (m, 2H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.78 (s,

6H), 3.50 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 2H)。

実施例 6 3 (5) : {1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-2-イルメチル)-3-(4-エトキシ-3, 5-ジメトキシ
5 シフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢
酸

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H NMR : δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.07 (t,
1H), 4.44 (d, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.52 (s, 2H),
10 3.00-2.90 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H),
1.33 (t, 3H)。

実施例 6 3 (6) : (1-{(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1
H-インデン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-3-[4-(1-ヒド
ロキシ-1-メチルエチル)-3, 5-ジメトキシフェニル]プロピル}-
15 1H-ピロール-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.57 (dd, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.37 (m, 1H),
6.02 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.45 (s, 2H),
3.10-2.90 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s,
20 3H), 1.51 (m, 2H)。

実施例 6 3 (7) : {1-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-3, 5-
ジメトキシフェニル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イ
ルメチル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢酸

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.14-7.08 (m, 4H), 6.66-6.59 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.09-6.05
25 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.53 (s,

2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 2H)。

実施例 63 (8) : (1- { (2S, 3S) -3- (3, 5-ジメトキシ-
4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [(2-メチル-2, 3-ジ
5 ヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチル] プロピル} -1H-ピロール
-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H NMR : δ 7.10-6.95 (m, 4H), 6.55 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.05 (t, 1H),
4.49 (d, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 2.61 (s,
10 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (dd, 1H), 1.40
(dd, 1H), 1.03 (s, 3H)。

実施例 63 (9) : (1- { (2S, 3S) -3- (3, 5-ジメトキシ-
4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [(4-メトキシ-2, 3-ジ
15 ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチル] プロピル} -1H-ピロー
ル-3-イル) 酢酸

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.08 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.68-6.59 (m, 3H), 6.49 (s, 2H),
6.07 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 6H),
3.80 (s, 3/2H), 3.79 (s, 3/2H), 3.53 (s, 2/2H), 3.52 (s, 2/2H), 3.10-2.90 (m,
20 2H), 2.55-2.00 (m, 4H), 2.06 (s, 3/2H), 2.05 (s, 3/2H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 63 (10) : 4- (カルボキシメチル) -1- [(2S, 3S) -
2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3,
5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H
-ピロール-3-カルボン酸

25 TLC : Rf 0.24 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.29 (d, 1H), 7.08-6.96 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (s,

2H), 4.46 (d, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.00-2.81 (m, 2H), 2.37-2.10 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.51-1.25 (m, 2H)。

実施例 6 4 (1) ~ 実施例 6 4 (3)

5 実施例 3 3 で製造した化合物の代わりに実施例 6 0 で製造した化合物または相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例 3 4 → 実施例 1 9 → 実施例 2 0 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

実施例 6 4 (1) : (2 E) - 3 - {1 - [(2 S, 3 S) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (4 - エチル - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イル} アクリル酸

10 TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;
¹H NMR : δ 7.69 (d, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.96 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.30-4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。

実施例 6 4 (2) : (2 E) - 3 - {1 - [(2 S, 3 S) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) プロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イル} アクリル酸

20 TLC : R_f 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 5 : 1) ;
¹H NMR : δ 1.29-1.40 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 6 H), 4.03 (dd, 1H), 4.15-4.27 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 4 H), 7.68 (d, 1H)。

25 実施例 6 4 (3) : (2 E) - 3 - {1 - [(2 S, 3 S) - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3, 5 - ジメトキシ

シ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}-2-メチルアクリル酸

性状：アモルファス；

TLC：Rf 0.16 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

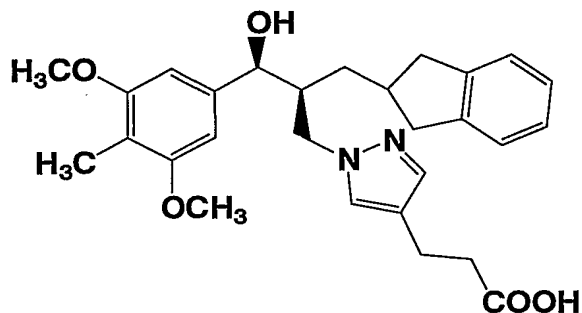
- 5 $^1\text{H NMR}$ ： δ 7.71 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.38 (t, 2H)。

実施例65(1)～実施例65(8)

- フェニルペンタノイルクロライドの代わりに相当する酸クロライドを用いて、3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒドまたはその代わりに相当するアルデヒドを用いて、1H-ピロール-3-イルアセトニトリルの代わりに1H-ピロール-3-カルボアルデヒドまたは相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例12→実施例13→実施例14→実施例15→実施例16→実施例24→実施例29→実施例33→実施例34→実施例19→
15 実施例36→実施例20と同様の操作をし、必要に応じて引き続き保護基の脱保護反応に付して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

実施例65(1)：3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピラゾール-4-イル}

- 20 プロパン酸



TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.29-1.52 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.20-2.51 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.88-3.12 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.10 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.46 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 7.01-7.18 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)。

5 実施例 65 (2) : 3- {1- [(2S, 3S) - 3- (4-クロロ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

10 $^1\text{H NMR}$: δ 7.18-7.08 (m, 4H), 6.60-6.53 (m, 3H), 6.52-6.46 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 2H)。

15 実施例 65 (3) : 3- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

20 $^1\text{H NMR}$: δ 7.15-7.05 (m, 4H), 6.58 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.97 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.78 (q, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)。

25 実施例 65 (4) : 3- {1- [(2S, 3S) - 2- (1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} プロパン酸

TLC : Rf 0.42 (ジクロロメタン : メタノール = 19 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.76-1.98 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 5.80 (t, 1H), 5.96-5.99 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.51 (t, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.71-6.82 (m, 4H)。

実施例 65 (5) : 3- (1- { (2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-ヒドロキシ-3- [4- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) -3, 5-ジメトキシフェニル] プロピル} -1H-ピロール-3-イル) プロパン酸

10 TLC : Rf 0.29 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.20-7.03 (m, 4H), 6.56 (s, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.62-2.30 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

15 実施例 65 (6) : 3- (1- { (2S, 3S) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -2- [(4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチル] -3-ヒドロキシプロピル} -1H-ピロール-3-イル) プロパン酸

TLC : Rf 0.47 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

20 ¹H NMR : δ 7.05 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.98 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.50-2.25 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 2H)。

25 実施例 65 (7) : 3- (1- { (2S, 3S) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -2- [(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) メチル] -3-ヒドロキシプロピル} -1H-ピ

ロールー 3-イル) プロパン酸

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン: メタノール=9:1);

¹H NMR: δ 7.01 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 2H), 6.58 (dd, 1H), 6.50 (m, 1H),
6.48 (s, 2H), 5.98 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.81 (s,
5 6H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.48-2.20 (m, 3H), 2.10
(m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40-1.32 (m, 2H)。

実施例 65 (8): 3- (1- { (2S) - 4-シクロペンチル-2- [(S)
- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] ブ
チル} - 1H-ピロール-3-イル) プロパン酸

10 TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

¹H NMR: δ 0.85-1.33 (m, 6H), 1.35-1.75 (m, 7H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.07
(s, 3H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.91-4.00 (m, 1H),
4.01-4.11 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.96-6.00 (m, 1H), 6.44-6.53 (m, 3H), 6.57
(t, 1H)。

15 実施例 66 (1) ~ 実施例 66 (2)

実施例 16 で製造した化合物の代わりに実施例 58 で製造した化合物また
は (2S, 3S) - 3- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 2
- (1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメチル) - 3- (4-エチルー
3, 5-ジメトキシフェニル) プロピル メタンスルホネートを用いて、エ
20 チル 1H-ピロール-2-カルボキシレートの代わりにメチル 1H-ピ
ロール-3-カルボキシレートまたはエチル 4-メチルー 1H-ピロール
- 3-カルボキシレートを用いて、実施例 24 → 実施例 19 → 実施例 20 と
同様の操作をし、以下の標題化合物を得た。

実施例 66 (1): 1- [(2S, 3S) - 2- (1, 3-ベンゾジオキソ
25 ール-2-イルメチル) - 3- (4-エチルー 3, 5-ジメトキシフェニル)
- 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.45 (t, 1H), 6.83-6.73 (m, 4H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.96 (t, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.63 (q, 2H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.06 (t, 3H)。

- 5 実施例 66 (2) : 1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 4-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 ¹H NMR : δ 7.36 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H)。

実施例 67 (1) ~ 実施例 67 (6)

- 15 実施例 16 で製造した化合物の代わりに実施例 58 で製造した化合物を用いて、エチル ピロール-2-カルボキシラートの代わりに相当する化合物を用いて、実施例 24 → 実施例 19 → 実施例 20 と同様の操作をし、以下の標題化合物を得た。

- 20 実施例 67 (1) : 4 - { 1 - [(2S, 3S) - 2 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル } ブタン酸

TLC : Rf 0.39 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 25 ¹H NMR : δ 7.18-7.00 (m, 4H), 6.59 (dd, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 5.96 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.60-2.35 (m, 3H), 2.51 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.15 (m,

1H), 2.06 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。

実施例 67 (2) : 3- {1- [(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}

5 -2-メチルプロパン酸

TLC : Rf 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.60-6.40 (m, 4H), 5.95 (m, 1H), 4.45-4.40
(m, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.00-2.10 (m, 9H), 2.06 (s, 3H),
1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

10 実施例 67 (3) : 3- {1- [(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}
-2-(ヒドロキシメチル)プロパン酸

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル) ;

15 ¹H NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.16-7.05 (m, 4H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.51
(s, 2H), 5.98-5.95 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.00-3.92
(m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.02-2.65 (m, 5H), 2.48-2.30 (m,
3H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H)。

20 実施例 67 (4) : 2- {1- [(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}
-2-メチルプロパン酸

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 7.16-7.06 (m, 4H), 6.64-6.56 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.12 (dd,
1H), 4.48 (d, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.02-2.82 (m, 2H),
2.42-2.28 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 67 (5) : 3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メ
チルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル}
-2, 2-ジメチルプロパン酸

5 TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

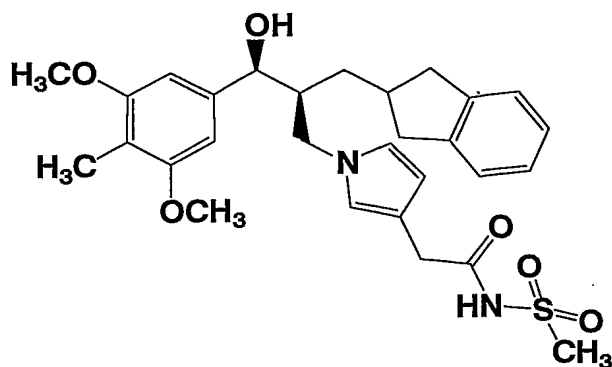
¹H NMR : δ 7.20-7.00 (m, 4H), 6.55 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.47 (m, 1H),
5.94 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H),
3.00-2.90 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H),
2.06 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

10 実施例 67 (6) : 2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ
-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (4-エチル-3, 5-ジメト
キシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル}
-2-メチルプロパン酸

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 ¹H NMR : δ 7.16-7.05 (m, 4H), 6.62-6.56 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.11 (dd,
1H), 4.47 (d, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.62
(q, 2H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.05 (t,
3H)。

実施例 68 : 2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-
20 インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニ
ル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} -N- (メ
チルスルホニル) アセトアミド



- {1-[(2S, 3S) -3- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) プロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸 (実施例 16 で製造した化合物の代わりに実施例 58 で製造した化合物を用いて、実施例 26 → 実施例 27 と同様の操作をして得た。)
- (305mg) およびメタンスルホンアミド (76mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液を室温で攪拌下、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド・塩酸塩 (153mg) および4-ジメチルアミノピリジン (65mg) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1→1：1) で精製し、2- {1-[(2S, 3S) -3- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) プロピル] -1H-ピロール-3-イル} -N- (メチルスルホニル) アセトアミド (265mg) を得た。引き続き本化合物を実施例 18 で製造した化合物の代わりに用いて、実施例 19 で示される方法と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (220mg) を得た。
- TLC : R_f 0.60 (ジクロロメタン：メタノール=9：1) ;
- ¹H NMR : δ 8.08-8.00 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 6.73-6.65 (m, 2H), 6.50

(s, 2H), 6.04-5.98 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.51-2.31 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.94 (d, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H)。

実施例 68 (1) ~ 実施例 68 (63)

- 5 {1-[(2S, 3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)プロピル]-1H-ピロール-3-イル} 酢酸または相当するカルボン酸を用いて、メタンスルホンアミドまたは相当するアミン化合物を用いて、実施例 68 と同様の操作をし、以下
- 10 下の標題化合物を得た。

実施例 68 (1) : メチル 1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピロール-3-カルボキシ

15 ラート

TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- ¹H NMR : δ 10.4 (s, 1H, NH), 7.28 (d, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.42 (d, 1), 4.18 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 3H),
- 20 2.20-2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H, OH), 1.48-1.32 (m, 2H)。

実施例 68 (2) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}プロパノイル)エタンスルホンアミド

- 25 TLC : R_f 0.40 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.77-7.71 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.68-6.65 (m, 1H),

6.65-6.53 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.02-5.97 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.38 (q, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.29 (t, 3H)。

- 5 実施例 68 (3) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 $^1\text{H NMR}$: δ 7.88-7.84 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.63-6.53 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.01-5.97 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H)。

- 15 実施例 68 (4) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.08 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 20 $^1\text{H NMR}$: δ 8.39-8.05 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 4H), 6.71-6.67 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.02-5.97 (m, 1H), 5.60-5.26 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H)。

- 25 実施例 68 (5) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-

4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-
イル}プロパノイル)ベンゼンスルホンアミド

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

¹H NMR: δ 8.39-8.05 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H),
5 7.50-7.44 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 4H), 6.63-6.59 (m, 1H), 6.53 (s, 2H),
6.52-6.46 (m, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.97 (dd,
1H), 3.79 (s, 6H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.49-2.29 (m, 5H),
2.22-2.06 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H)。

実施例68(6): N-(2-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジ
10 ヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-
4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-
イル}アセチル)エタンスルホンアミド

TLC: Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

¹H NMR: δ 1.27-1.40 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.34-2.48
15 (m, 3H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 4.03 (dd,
1H), 4.22 (dd, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.99-6.05 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.64-6.72
(m, 2H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.94 (s, 1H)。

実施例68(7): N-({1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒド
10 ロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-
メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}
アセチル)-1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド

TLC: Rf 0.05 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

¹H NMR: δ 1.29-1.40 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.31-2.46
(m, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.04 (dd, 1H), 4.24
25 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 6.01-6.06 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.66-6.75 (m, 2H),
7.05-7.15 (m, 4H)。

実施例 68 (8) : N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-
4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-
イル} アセチル) ベンゼンスルホンアミド

5 TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.32-1.43 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.32-2.49
(m, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 4.02 (dd, 1H), 4.22
(dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.91-5.97 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.59-6.64 (m, 1H),
6.64-6.71 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H),
10 7.95-8.02 (m, 2H), 8.23-8.31 (m, 1H)。

実施例 68 (9) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-
4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-
イル} プロパノイル) -4-フルオロベンゼンスルホンアミド

15 TLC : Rf 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.01 (dd, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.20-7.06 (m, 6H), 6.63 (m, 1H),
6.54 (s, 2H), 6.51 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.00
(dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.52-2.30 (m, 5H),
2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

20 実施例 68 (10) : 4-tert-ブチル-N- (3- {1- [(2S, 3S)
-2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3,
5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H
-ピロール-3-イル} プロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.18-7.04 (m, 4H),
6.64 (m, 1H), 6.55 (m, 3H), 5.90 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.00

(dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.52-2.30 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.33 (s, 9H)。

実施例 68 (11) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -4-メトキシベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.93 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.19-7.05 (m, 4H), 6.95 (d, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.53 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.52-2.30 (m, 5H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.39 (m, 2H)。

実施例 68 (12) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.31-1.45 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 8H), 2.68-2.77 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.99 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 6.50-6.58 (m, 3H), 6.61-6.67 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.98 (s, 1H)。

実施例 68 (13) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -4-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.33-1.44 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.34-2.50 (m, 5H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.00 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 3H), 6.61-6.67 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.02-8.16 (m, 3H)。

実施例 68 (14) : 4-クロロ-N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}プロパノイル)ベンゼンスルホンアミド

10 TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.30-1.44 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.34-2.49 (m, 5H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.99 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 4H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.88-7.95 (m, 2H), 8.05 (s, 1H)。

実施例 68 (15) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}-2-メチルプロパノイル)メタンスルホンアミド

20 TLC : Rf 0.16 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.80-7.60 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.70-6.50 (m, 4H), 6.00-5.95 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.16 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 5H)。

25 実施例 68 (16) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ

－４－メチルフェニル）－３－ヒドロキシプロピル]－１Ｈ－ピロール－３
－イル}－２－メチルプロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.00-7.95 (m, 2H), 7.90-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H),
5 7.20-7.05 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.40 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 4.50-4.40
(m, 1H), 4.30-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.70-2.10 (m,
7H), 2.06 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H)。

実施例 68 (17) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ
10 -4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3
-イル} プロパノイル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.31-1.46 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.31-2.46
(m, 3H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.78 (s, 6H),
15 3.96-4.03 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 5.93-5.96 (m, 1H), 6.52-6.57
(m, 3H), 6.63-6.67 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 5H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.56-7.64
(m, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.34 (s, 1H)。

実施例 68 (18) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ
20 -4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3
-イル} プロパノイル)-2-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンア
ミド

TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.30-1.45 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.37-2.52
25 (m, 5H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.98 (dd, 1H),
4.22 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.89-5.94 (m, 1H), 6.51-6.58 (m, 3H), 6.61-6.67

(m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.43-8.49 (m, 1H)。

実施例 68 (19) : 2, 6-ジクロロ-N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.30-1.45 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 3H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.99 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.94-5.98 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

実施例 68 (20) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -2-メチルベンゼンスルホンアミド

性状 : アモルファス ;

TLC : Rf 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H NMR : δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 4H), 6.65 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 3H), 5.93 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.58-2.30 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 68 (21) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3

ーイル} プロパノイル) - 2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

TLC: Rf 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H NMR : δ 8.46 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 4H), 7.01 (dd, 2H),
6.67 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.96 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.21
5 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.55
(m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 68 (22) : 4-クロロ-N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-
-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-
ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-
10 ピロール-3-イル} プロパノイル) - 3-ピリジンスルホンアミド

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

¹H NMR : δ 9.30 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.42 (d, 1H),
7.18-7.05 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.97 (m, 1H),
4.44 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.02-2.90 (m, 2H),
15 2.78 (t, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.06 (s, 3H),
1.40 (m, 2H)。

実施例 68 (23) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(4-エチル-3, 5-
ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-
20 ーイル} プロパノイル) メタンスルホンアミド

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.05 (t, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.32-2.47
(m, 3H), 2.53-2.66 (m, 4H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.20 (s,
3H), 3.81 (s, 6H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.42 (d, 1H),
25 5.97-6.01 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H),
7.06-7.15 (m, 4H), 7.84 (s, 1H)。

実施例 68 (24) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

5 TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.05 (t, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 5H), 2.62 (q, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 6.47-6.56 (m, 3H), 6.60-6.66 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.46-7.53 (m, 2H),
10 7.58-7.64 (m, 1H), 7.94-8.03 (m, 3H)。

実施例 68 (25) : N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) メタンスルホンアミド

15 TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.05 (t, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 3H), 2.62 (q, 2H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 5.99-6.04 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.64-6.71 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 4H), 8.06 (s, 1H)。

20 実施例 68 (26) : N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 1.06 (t, 3H), 1.34-1.45 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 3H), 2.63 (q, 2H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.81 (s, 6H),

3.99-4.08 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 5.93-5.96 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.67-6.70 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 4H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。

実施例 68 (27) : N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} -2-メチルプロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 4H), 6.69 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.94 (dd, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

実施例 68 (28) : 2-クロロ-N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.29-1.50 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.22 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 3H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 5.93-6.01 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.38-7.60 (m, 3H), 8.17-8.27 (m, 1H), 8.37 (s, 1H)。

実施例 68 (29) : メチル 2- { [(3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-

ピロール-3-イル} プロパノイル) アミノ] スルホニル} ベンゾエート

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR: δ 1.29-1.45 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 5H), 2.27-2.50 (m, 3H),
2.51-2.61 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.94 (dd, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.90-4.00 (m,
5 4H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.41 (dd, 1H), 5.92 (t, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.53 (s,
1H), 6.57 (t, 1H), 7.00-7.19 (m, 4H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 1H),
8.21-8.35 (m, 1H), 8.58 (s, 1H)。

実施例 68 (30) : 3-クロロ-N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-
- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-
10 -ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-
ピロール-3-イル} プロパノイル) ベンゼンスルホンアミド

TLC: Rf 0.34 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR: δ 1.29-1.49 (m, 2H), 2.02 (d, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.24 (m,
1H), 2.28-2.58 (m, 5H), 2.74 (t, 2H), 2.85-3.08 (m, 2H), 3.80 (s, 6H),
15 3.94-4.07 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H), 5.84-5.91 (m, 1H),
6.50-6.52 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.99-7.19 (m, 4H), 7.43 (t, 1H),
7.51-7.63 (m, 1H), 7.83-8.14 (m, 3H)。

実施例 68 (31) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2- (2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ
20 -4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-
-イル} プロパノイル) -2-チオフエンスルホンアミド

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR: δ 1.29-1.48 (m, 2H), 2.02 (d, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.21 (m,
1H), 2.28-2.62 (m, 5H), 2.75 (t, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.98
25 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 5.79-5.96 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.54
(s, 2H), 6.64 (t, 1H), 7.01-7.20 (m, 5H), 7.63 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.04 (s,

1H)。

実施例 68 (32) : N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ
-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3
5 -イル} -2-メチルプロパノイル) メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.95 (s, 1H), 7.18-7.05 (m, 4H), 6.70 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H),
6.51 (s, 2H), 6.05 (dd, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.82
(s, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.52-2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 1H),
10 2.06 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 68 (33) : N- ({1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4
-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イ
ル} アセチル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド

15 TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.18-7.06 (m, 4H),
6.69 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.94 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.22
(dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H),
2.58-2.30 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

20 実施例 68 (34) : 4-クロロ-N- ({1- [(2S, 3S) -2- (2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメト
キシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール
-3-イル} アセチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.17-7.05 (m, 4H),
6.69 (dd, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.94 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.20

(dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.39 (m, 2H)。

実施例 68 (35) : N- ({ 1- [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒ
ドロ- 1 H - インデン- 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ- 4
5 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール- 3 - イ
ル } アセチル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

T L C : R f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, 2H), 7.17 (dd, 2H), 7.17-7.06 (m, 4H), 6.69 (dd, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.94 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.20
10 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 68 (36) : N- (3 - { 1- [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 -
ジヒドロ- 1 H - インデン- 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ
- 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール- 3
15 - イル } プロパノイル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホン
アミド

T L C : R f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.27-1.48 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 4H), 2.27-2.57 (m, 5H), 2.75
(t, 2H), 2.88-3.06 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.99 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.42 (d,
20 1H), 5.92-5.99 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.64 (t, 1H), 7.03-7.19 (m,
4H), 7.34-7.49 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H)。

実施例 68 (37) : 6-クロロ-N- (3 - { 1- [(2 S , 3 S) - 2
- (2 , 3 - ジヒドロ- 1 H - インデン- 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5
- ジメトキシ- 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H -
25 ピロール- 3 - イル } プロパノイル) - 3 - ピリジンスルホンアミド

T L C : R f 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$: δ 1.38 (t, 2H), 1.99-2.23 (m, 4H), 2.28-2.56 (m, 5H), 2.74 (t, 2H), 2.87-3.04 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.94-4.06 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 6.48-6.50 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 7.01-7.20 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H)。

- 5 実施例 68 (38) : $\text{N}' - (3 - \{1 - [(2\text{S}, 3\text{S}) - 2 - (2, 3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル}) - 3 - (3, 5\text{-ジメトキシ-4-メチルフェニル}) - 3\text{-ヒドロキシプロピル}] - 1\text{H-ピロール-3-イル}\} \text{プロパノイル}) - \text{N}, \text{N-ジメチルスルファミド}$

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 $^1\text{H NMR}$: δ 1.30-1.47 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 4H), 2.27-2.48 (m, 3H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.64 (t, 1H), 7.03-7.17 (m, 4H), 7.74 (s, 1H)。

- 15 実施例 68 (39) : $\text{N} - (3 - \{1 - [(2\text{S}, 3\text{S}) - 2 - (2, 3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル}) - 3 - (3, 5\text{-ジメトキシ-4-メチルフェニル}) - 3\text{-ヒドロキシプロピル}] - 1\text{H-ピロール-3-イル}\} \text{プロパノイル}) - 1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド}$

TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル) ;

- 20 $^1\text{H NMR}$: δ 1.23-1.47 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.06-2.21 (m, 1H), 2.26-2.62 (m, 5H), 2.74 (t, 2H), 2.84-3.05 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.95 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.91-5.96 (m, 1H), 6.49-6.55 (m, 2H), 6.56-6.65 (m, 2H), 7.03-7.17 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.61 (d, 1H)。

- 25 実施例 68 (40) : $\text{N} - (\{1 - [(2\text{S}, 3\text{S}) - 2 - (2, 3\text{-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル}) - 3 - (3, 5\text{-ジメトキシ-4-メチルフェニル}) - 3\text{-ヒドロキシプロピル}] - 1\text{H-ピロール-3-イル}\} \text{プロパノイル}) - 1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド}$

ル} アセチル) - 2-メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.31-1.42 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 6H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.81 (s, 6H),
5 4.02 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.93-6.00 (m, 1H), 6.51 (s, 2H),
6.62-6.73 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H),
7.43-7.52 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 8.29 (s, 1H)。

実施例 68 (41) : N- ({ 1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4
10 -メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イ
ル} アセチル) - 2- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.31-1.41 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.34-2.49 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.81 (s, 6H),
15 4.02 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.93-5.99 (m, 1H), 6.51 (s, 2H),
6.62-6.67 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.72-7.86 (m, 3H),
8.38-8.45 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H)。

実施例 68 (42) : N- ({ 1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒ
ドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4
20 -メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イ
ル} アセチル) - 2-フルオロベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.32-1.42 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 3H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.80 (s, 6H),
25 4.03 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.97-6.03 (m, 1H), 6.51 (s, 2H),
6.64-6.74 (m, 2H), 7.05-7.18 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H),

8.03-8.12 (m, 1H), 8.47 (s, 1H)。

実施例 68 (43) : 2-クロロ-N- ({ 1- [(2 S, 3 S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル } アセチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.32-1.42 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.35-2.49 (m, 3H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.99-4.08 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.65-6.73 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.43-7.57 (m, 3H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.51 (s, 1H)。

実施例 68 (44) : N- ({ 1- [(2 S, 3 S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル } アセチル) - 2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.32-1.41 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.03 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.97-6.03 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.64-6.73 (m, 2H), 6.97-7.13 (m, 6H), 7.48-7.60 (m, 1H), 8.57 (s, 1H)。

実施例 68 (45) : 2, 6-ジクロロ-N- ({ 1- [(2 S, 3 S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル } アセチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.32-1.40 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.18

(m, 1H), 2.34-2.49 (m, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.02 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.99-6.05 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 8.64 (s, 1H)。

- 5 実施例 68 (46) : N- ({ 1- [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イル } アセチル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド
T L C : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- 10 ¹H NMR : δ 1.30-1.42 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 3H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.90-5.96 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。
- 15 実施例 68 (47) : 3 - クロロ - N - ({ 1 - [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イル } アセチル) ベンゼンスルホンアミド
T L C : R f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- 20 ¹H NMR : δ 1.31-1.42 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.97-4.07 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.91-5.97 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.38-7.50 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。
- 25 実施例 68 (48) : N - (2 - { 1 - [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ

ー4ーメチルフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3ーイル}アセチル)ー2ーチオフエンスルホンアミド

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

¹H NMR: δ 1.30-1.40 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.17
5 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.81 (s, 6H),
3.97-4.06 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.93-5.97 (m, 1H), 6.50
(s, 2H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.65-6.70 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 5H), 7.60-7.66
(m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.30 (s, 1H)。

実施例68(49): N-({1-[(2S, 3S)ー2-(2, 3ージヒ
10 ドロー1Hーインデンー2ーイルメチル)ー3-(3, 5ージメトキシー4
ーメチルフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3ーイ
ル}アセチル)ー3, 5ージメチルー4ーイソキサゾールスルホンアミド

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

¹H NMR: δ 1.30-1.41 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.19
15 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.31-2.46 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H),
3.45 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.42 (d, 1H),
5.92-5.97 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.67-6.71 (m, 1H),
7.05-7.14 (m, 4H), 8.31 (s, 1H)。

実施例68(50): N-(3-{1-[(2S, 3S)ー2-(2, 3ー
20 ジヒドロー1Hーインデンー2ーイルメチル)ー3-(3, 5ージメトキシ
ー4ーメチルフェニル)ー3ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー3
ーイル}プロパノイル)ー2, 4ージフルオロベンゼンスルホンアミド

TLC: Rf 0.52 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

¹H NMR: δ 1.29-1.49 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 5H), 2.28-2.56 (m, 5H), 2.75
25 (t, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H),
4.43 (d, 1H), 5.91-5.96 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.65 (t,

1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.98-8.12 (m, 1H)。

実施例 68 (51) : 2-クロロ-N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-
 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-(3, 5
 5 -ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-
 ピロール-3-イル} プロパノイル) - 6-メチルベンゼンスルホンアミド
 T L C : R f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.28-1.50 (m, 2H), 1.98-2.23 (m, 5H), 2.28-2.49 (m, 3H),
 2.49-2.61 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 5H), 2.88-3.08 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.99
 10 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 5.92-5.99 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.57
 (s, 1H), 6.65 (t, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.29-7.35 (m,
 2H), 8.49 (s, 1H)。

実施例 68 (52) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-
 ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-(3, 5-ジメトキシ
 15 -4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-
 -イル} プロパノイル) - 2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミ
 ド

T L C : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.28-1.47 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.28-2.48
 20 (m, 6H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.86-3.04 (m, 2H), 3.78 (s, 6H),
 3.90 (s, 3H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 5.89-5.95
 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H),
 7.02-7.17 (m, 4H), 7.86 (d, 1H), 8.27 (s, 1H)。

実施例 68 (53) : N-(3-{1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-
 25 ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3-(3, 5-ジメトキシ
 -4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3

ーイル} プロパノイル) - 4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホンアミ
ド

TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.25-1.48 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 5H), 2.27-2.57 (m, 8H), 2.75
5 (t, 2H), 2.89-3.05 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.99 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H),
4.38-4.49 (m, 1H), 5.88-5.95 (m, 1H), 6.50-6.57 (m, 3H), 6.64 (t, 1H),
6.90-7.05 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 4H), 8.11 (dd, 2H)。

実施例 68 (54) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ
10 -4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3
-イル} プロパノイル) -5-メチル-2-フランスルホンアミド

TLC : Rf 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.28 - 1.50 (m, 2H), 1.99 - 2.08 (m, 4H), 2.09-2.22 (m, 1H),
2.28-2.49 (m, 6H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.86-3.07 (m, 2H), 3.80
15 (s, 6H), 4.00 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.93-5.97 (m, 1H), 6.13
(dd, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.64 (t, 1H), 7.07-7.15 (m, 4H), 7.18
(d, 1H), 8.00 (s, 1H)。

実施例 68 (55) : N-(3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ
20 -4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3
-イル} プロパノイル) -1, 3-チアゾール-2-スルホンアミド

TLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

¹H NMR : δ 1.29-1.50 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.22 (m, 1H), 2.22-2.52
(m, 4H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.89-3.06 (m, 2H),
25 3.76-3.83 (m, 6H), 3.98 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.92-5.97 (m,
1H), 6.49-6.53 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.02-7.18 (m, 4H), 7.67 (d,

1H), 7.91 (d, 1H)。

実施例 68 (56) : N- ({ 1- [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - 4
5 ル } アセチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

T L C : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.18-7.06 (m, 4H),
6.70 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.95 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.20
(dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.08-2.90 (m, 2H),
10 2.52-2.30 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 68 (57) : N- ({ 1- [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - 4
- メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イ
ル } アセチル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド

15 T L C : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.19-7.06 (m, 4H), 6.95 (d, 2H),
6.68 (dd, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.94 (dd, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.22
(dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 3.05-2.92 (m,
2H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

20 実施例 68 (58) : N- ({ 1- [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - 4
- メチルフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イ
ル } アセチル) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルホンアミド

T L C : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 ¹H NMR : δ 7.66 (s, 1H), 7.18-7.04 (m, 4H), 6.73 (m, 2H), 6.51 (s, 2H),
6.03 (dd, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.56

(s, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.58-2.30 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。

実施例 68 (59) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -4-モルホリンスルホンアミド

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.77 (s, 1H), 7.09 (m, 4H), 6.64 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.60-2.30 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.40-1.35 (m, 2H)。

実施例 68 (60) : N- (2- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} アセチル) -4-モルホリンスルホンアミド

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.97 (s, 1H), 7.09 (m, 4H), 6.69 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.02 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.20-1.80 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H)。

実施例 68 (61) : N- (3- {1- [(2S, 3S) -2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} プロパノイル) -2-メチル-2-プロパンスルホンアミド

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H NMR : δ 1.32-1.45 (m, 11H), 2.06 (s, 4H), 2.08-2.20 (m, 1H),

2.28-2.53 (m, 3H), 2.58 - 2.66 (m, 2 H), 2.83 (t, 2H), 2.89-3.05 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.97 (dd, 1H), 4.12 - 4.24 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 6.63 (t, 1H), 7.04-7.17 (m, 4H), 7.42 (s, 1H)。

実施例 6 8 (6 2) : N- (3 - { 1 - [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 -
5 ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3 , 5-ジメトキシ-
- 4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1 H-ピロール-3-
-イル} プロパノイル) - 4-メチル-1 , 3-チアゾール-2-スルホン
アミド

T L C : R f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

10 $^1\text{H NMR}$: δ 1.28-1.47 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.07-2.21 (m, 1H), 2.24-2.52
(m, 7H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.85-3.04 (m, 2H), 3.78 (s, 6H),
3.97 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.41 (d, 1H), 5.92 - 5.96 (m, 1H), 6.51 (s, 2H),
6.57 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 7.06-7.13 (m, 4H), 7.23 (d, 1H)。

実施例 6 8 (6 3) : N- ((2 E) - 3 - { 1 - [(2 S , 3 S) - 2 -
15 (2 , 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルメチル) - 3 - (3 , 5-
ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1 H-ピ
ロール-3-イル} - 2-プロペノイル) メタンスルホンアミド

T L C : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 $^1\text{H NMR}$: δ 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.99 (m, 1H),
6.68 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.21 (dd,
1H), 4.06 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.36 (s, 1H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.55-2.30
(m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)。

実施例 6 9 : ジメチル ((E) - 2 - { 1 - [(2 S , 3 S) - 3 - { [tert-
ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 2 - (2 , 3-ジヒドロ-1 H-イ
25 ンデン-2-イルメチル) - 3 - (3 , 5-ジメトキシ-4-メチルフェニ
ル) プロピル] - 1 H-ピロール-3-イル} ビニル) ホスホナート

テトラメチルメチレンジホスホナート (262mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (60% ; 45mg) を加え、混合物を 10 分間同温で攪拌した。次いで、実施例 60 で製造した化合物 (561mg) を加え、50℃で終夜攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (460mg) を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

10 実施例 70 : ジメチル 2- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール-3-イル} エチルホスホナート

15 エチル (2E) - 3- (1- { (2S) - 2- [(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-イル) アクリレート) の代わりに実施例 69 で製造した化合物を用いて実施例 36 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (酢酸エチル) ;

20 ¹H NMR : δ 7.16-7.04 (m, 4H), 6.59 (t, 1H), 6.51-6.48 (m, 3H), 5.97 (t, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.73 (d, 3H), 3.72 (d, 3H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 3H), 2.19-1.95 (m, 6H), 1.37 (t, 2H)。

25 実施例 71 : メチル ハイドロゲン 2- {1- [(2S, 3S) - 2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) - 3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロキシプロピル] - 1H-ピロール

ー 3 -イル} エチルホスホナート

実施例 70 で製造した化合物 (40mg) の 2 -ペンタノン (2ml) 溶液に臭化リチウム (8mg) を加え、混合物を 105℃で 4 時間半撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (34mg) を得た。

TLC : R_f 0.46 (酢酸 : メタノール : ジクロロメタン = 1 : 20 : 80) ;
 10 ¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.06-6.95 (m, 4H), 6.57 (s, 2H), 6.53 (t, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 5.88-5.86 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.53 (d, 3H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.32-2.05 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.47-1.23 (m, 2H)。

実施例 72 : メチル 4 - (2 -メトキシー 2 -オキソエチル) - 1 H - ピ
 15 ロール - 3 -カルボキシレート

リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1M ; テトラヒドロフラン溶液) (21ml) に -78℃で p -トルエンスルホニルメチルイソシアニド (4.04g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液を滴下し、混合物を 30 分間撹拌した。続いて、ジメチルグルタコネート (3.78g) のテトラヒドロフラン (20
 20 ml) 溶液を滴下し、室温まで昇温しながら 2 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水および 1N 塩酸で順次洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、以下の
 25 物性値を有する標題化合物 (2.11g) を得た。

TLC ; R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

実施例 73 : メチル 1-[(2S, 3S)-3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) プロピル]-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例 58 で製造した化合物 (523mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、実施例 72 で製造した化合物 (376mg) および炭酸セシウム (933mg) を加え、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (364mg) を得た。

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 74 : [1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(メトキシカルボニル)-1H-ピロール-3-イル] 酢酸

実施例 73 で製造した化合物 (364mg) のメタノール (4ml) -テトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、混合物を35℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、[1-[(2S, 3S)-3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) プロピル]-4-(2-メ

トキシ-2-オキソエチル)-1H-ピロール-3-イル] 酢酸 (328mg) を得た。引き続いて、実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物 (235mg) を得た。

TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

5 $^1\text{H NMR}$: δ 7.28 (d, 1H), 7.16-7.06 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.52-2.28 (m, 3H), 2.19-2.03 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 2H)。

10 実施例 74 (1) : [1-[(2S, 3S)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピロール-3-イル] 酢酸

15 実施例 72 で製造した化合物の代わりにエチル 4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレートを用いて、実施例 73 → 実施例 74 で示される方法と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.59 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

20 $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : δ 7.30 (d, 1H), 7.15-7.07 (m, 4H), 6.64 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.52-2.32 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.48-1.29 (m, 5H)。

25 実施例 75 : (2S, 3S)-3-(4-アセチル-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)プロピルアセテート
アルゴン雰囲気下、(2S, 3S)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)

ル) - 3 - (3, 5-ジメトキシフェニル) プロパノール (5-フェニルペンタノイル クロライドの代わりに、3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) プロパノイル クロライドを用いて、3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒドの代わりに3, 5-ジメトキシベンズアルデヒドを用いて実施例12→実施例13→実施例14→実施例15と同様の操作をして得た。) (3.70 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を 0°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.58M ヘキサン溶液; 15.4 ml) を滴下し、室温まで昇温しながら1時間攪拌した。再び0°Cに冷却し、臭化銅(I) (2.32 g) および塩化アセチル (2.31 ml) を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.55 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR: δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.49 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.25-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

実施例76: 1 - {4 - [(1S, 2S) - 1 - {*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 2, 6-ジメトキシフェニル} エタノン

実施例75で製造した化合物のメタノール (50 ml) 溶液に炭酸カリウム (4.00 g) を加え、混合物を50°Cで15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1 → 4 : 1 → 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.40 g) を得た。

TLC : Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

¹H NMR : δ 7.20-7.05 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 4.77 (d, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.58 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.68-2.42 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), -0.13 (s, 3H)。

- 5 実施例 77 : 3 - { 1 - [(2 S , 3 S) - 3 - (4 - アセチル - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イル } プロパン酸

- 10 実施例 15 で製造した化合物の代わりに実施例 76 で製造した化合物を用いて、実施例 16 → 実施例 60 → 実施例 34 → 実施例 36 → 実施例 20 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 ¹H NMR : δ 7.18-7.05 (m, 4H), 6.55 (dd, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.47 (brs, 1H), 5.97 (dd, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.55-2.35 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.40 (m, 2H)。

- 20 実施例 78 : 3 - { 1 - [(2 S , 3 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルメチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - イソプロペニル - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) プロピル] - 1 H - ピロール - 3 - イル } プロパン酸

- 25 アルゴン雰囲気下、実施例 77 で製造した化合物 (350mg) のジクロロメタン (3ml) 溶液に、臭化亜鉛 (937mg) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 °C に冷却し、メチルリチウム (1M ジエチルエーテル溶液 ; 10.4ml) を加え、室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→1：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（57mg）を得た。

TLC：Rf 0.42（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

$^1\text{H NMR}$ ： δ 7.20-7.03 (m, 4H), 6.59 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.52 (m, 1H),
5 5.98 (m, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.42-1.38 (m, 2H)。

[生物化学的実施例]

本発明化合物が、LPA受容体（例えば、EDG-2）に対する拮抗作用
10 は、以下に示す実験などにより証明された。

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

15 細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるEDG-2拮抗作用の評価：

ヒトEDG-2遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（Chinese Hamster Ovary、CHO）細胞を用いて該受容体アンタゴニストの活性評価を行なった。EDG-2発現細胞は、10%FBS（ウシ胎児血清）、
20 ペニシリン／ストレプトマイシン、ブラスチサイジン（5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）含有Ham's F12培地（GIBCO BRL社製、No.11765-047）を用いて培養した。まず、Fura2-AM（Dojindo社製、No.348-05831）を細胞内へ取り込ませるため、細胞を5 μM Fura2-AM溶液（10%FBS、20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、2.5mMプロベネシド（Sigma社製、No.P-8761）含有Ham's F12
25 培地）で、37℃、60分間インキュベーションした。次に20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、2.5mMプロベネシドを含むHanks液で1回洗浄し、ア

ッセイまで同 Hanks 液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム（浜
 松ホトニクス社製、FDSS-2000、FDSS-6000）にプレートを設定し、30
 秒間無刺激で測定し、本発明化合物の溶液を添加した。その5分後にLPA
 （終濃度：100 nM）を添加して、添加前後の細胞内カルシウムイオン濃
 5 度を3秒間隔で測定した（励起波長340 nmおよび380 nm、蛍光波長
 500 nm）。本発明化合物はDMSOに溶解し、終濃度が1 nM～10 μ
 Mになるように添加した。LPAとしては、1-オレオイル（18：1）-
 LPA（Sigma社製）または、1-リノレノイル（18：3）-LPA
 を使用した。1-リノレノイル（18：3）-LPAは、以下の2通りのい
 10 ずれかの方法で合成し、精製したものをを用いた。（1）18：3-LPC（リ
 ノレノイル（18：3）-リゾホスファチジルコリン）（Sedary 社製）より
 PLD（ホスホリパーゼD）により合成する方法、または（2）18：3-
 PC（リノレノイル（18：3）-ホスファチジルコリン）（Avanti Polar
 Lipids 社製）よりPLA₂により18：3-LPCをまず合成し、その後PL
 15 DによりLPAを合成する方法である。EDG-2拮抗活性は、本発明化合物を
 含まないDMSOを添加したウェルでのLPA（終濃度：100 nM）によ
 るピーク値をコントロール値（A）とし、化合物で処理した細胞でのLPA
 添加前の値から添加後の値の差（B）とを比較し、以下の数式を用いて抑制
 率（%）を算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{(A - B)}{A} \times 100$$

IC₅₀値は、抑制率50%を示す本発明化合物の濃度として算出した。

その結果、本発明化合物は、10 μM以下の濃度で阻害を示した。例えば、
 実施例20（2）化合物は、IC₅₀値が0.040 μMであった。

インビボ（in vivo）におけるラット尿道内圧に対する作用：

25 雄性CD（SD）IGSラット（日本チャールスリバー、使用時8～9週

- 齢) をウレタン (1.2 g/k g) の皮下投与により麻酔した。頸部正中切開後、化合物投与用の頸静脈カテーテル、血圧測定用の動脈カテーテルを挿入した。次に下腹部正中切開し、恥骨下で尿道を結紮した。尿道内圧測定用の尿道カテーテルを切開した膀胱頂部から尿道内へ挿入し、膀胱頸部で結紮固定した。
- 5 尿道カテーテル、動脈カテーテルをそれぞれ圧トランスデューサーに接続して、それぞれ尿道内圧、血圧を測定した。次に、尿道内圧を 20 mmHg 付近に合わせて静止させ、安定するまで静置した (約 20 分)。その後、被験化合物をカテーテルより静脈内投与し、血圧、尿道内圧を 20 分間測定したあと、尿道内圧の死後基線を求めるために、ソムノペンチルを 1 mL 静脈内
- 10 投与した。尿道内圧が下がりきって安定するのを待ち、その点を死後基線値とした。

- 被験化合物の投与は、各投与量で行なった。なお、ビヒクル (vehicle) はメイロン：生理食塩水 = $1 : 3$ の溶液とした。被験化合物の *in vivo* での有効性を検証するために、化合物投与後のラット尿道内圧の変化を vehicle 投与と比較して検討した。被験化合物の尿道内圧に対する作用の評価は、投与後
- 15 2 分ごとに実測値から投与前の尿道内圧値を引いた値を算出し、経時的な変化 (ベースラインの尿道内圧降下量) をグラフ化した。

- その結果、Vehicle 投与群では投与後の尿道内圧の変化はほとんどなかったが、本発明化合物投与群では有意な顕著な尿道内圧の降下が認められた。例
- 20 えば、実施例 20 (2) 化合物 $0.1 \text{ mg/k g} \sim 1 \text{ mg/k g}$ 投与群では有意な顕著な尿道内圧の降下が認められ、この時の最大の降下量は、尿道内圧の絶対値 (投与前の尿道内圧 - 死後基線値) の約 $30 \sim 40 \%$ に達し、効果は強かった。

生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ ; BA) の測定 :

- 25 SD ラット (8 週齢程度) に本発明化合物を投与後、経時的に頸静脈より採血し、本化合物の血漿中濃度を測定し、その推移から本化合物の経口投与

後の生物学的利用能を算出した。BAは（経口投与時のAUC／静脈内投与時のAUC×100）（％）によって表わされ、AUCは血中濃度－時間曲線下面積（ng・hr/ml）を表わす。

- 一般式（I）で示される本発明化合物が、医薬品として有用であることは、
- 5 以下に示す各種実験系、生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、一般式（I）で示される本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティなどの点において優れていることは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ（評価と改善
- 10 の科学）」（現代医療社、1998年7月6日発行）に記載の方法などによっても容易に評価することができる。

製剤例1：

- （4－{（2S）－2－[（S）－ヒドロキシ（3，4，5－トリメトキシフェニル）メチル]－5－フェニルペンチル}フェニル）酢酸（実施例20
- 15 （2）化合物、50.0g）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（2g）、ステアリン酸マグネシウム（1g）および微結晶セルロース（47g）を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤1000錠を得た。

製剤例2：

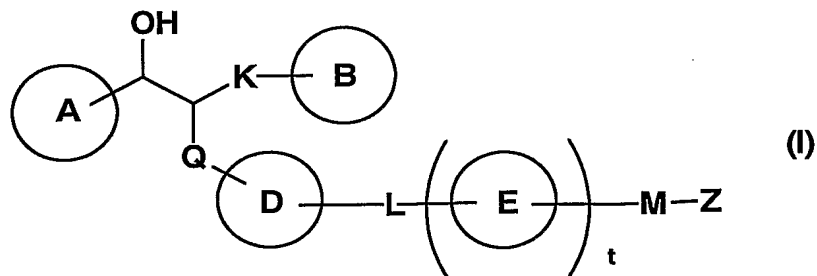
- 20 （4－{（2S）－2－[（S）－ヒドロキシ（3，4，5－トリメトキシフェニル）メチル]－5－フェニルペンチル}フェニル）酢酸（実施例20（2）化合物、20g）、マンニトール（200g）、蒸留水（10L）を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20
- 25 mgの活性成分を含有するアンプル1000本を得た。

産業上の利用可能性

本発明の一般式（I）で示される化合物もしくはそれらの塩、またはそれらのプロドラッグは、LPA受容体（特に、EDG-2）に拮抗するので、各種疾患を予防および／または治療し、医薬品として有用である。

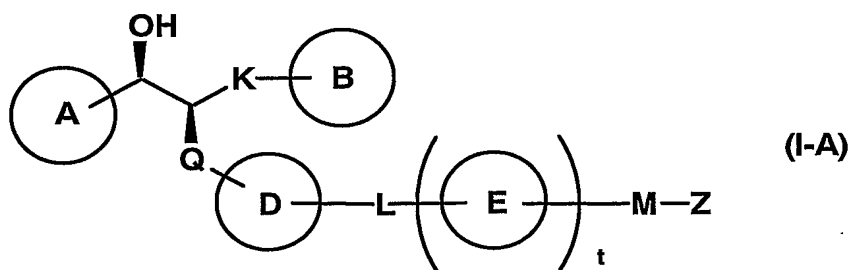
請求の範囲

1. 一般式 (I)



- 5 [式中、環Aおよび環Bはそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし、K、QおよびMはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし、環Dおよび環Eはそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし、Lは結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし、Zは保護されていてもよい酸性基を表わし、
- 10 tは0または1の整数を表わす。] で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

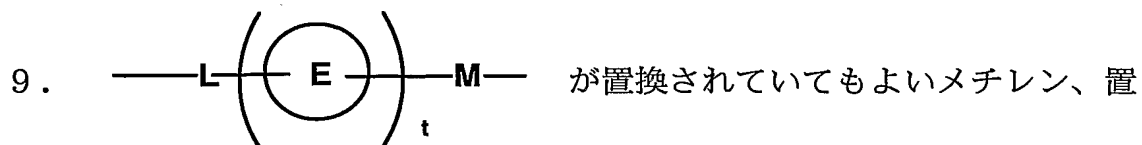
2. 一般式 (I) で示される化合物が、光学活性な一般式 (I-A)



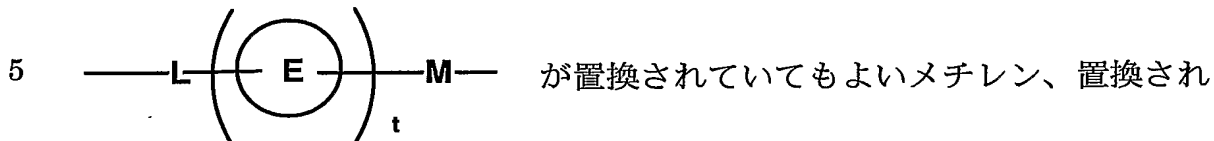
- 15 [式中、 は、β配置を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。] で示される化合物である請求の範囲1記載の化合物。

3. 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲1記載の化合物。
4. Kが置換されていてもよいC1～4アルキレン基である請求の範囲1記載の化合物。
5. 環Bが置換基を有していてもよいインダン環である請求の範囲1記載の化合物。
6. Qが置換されていてもよいメチレン基または置換されていてもよいエチレン基である請求の範囲1記載の化合物。
7. 環Dが置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピラゾール環または置換基を有していてもよいピロール環である請求の範囲1記載の化合物。
8. Zが $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 基 (R^1 は置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。) またはテトラゾリル基である請求の範囲1記載の化合物。

20



10. 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環であり、環Bが置換基を有していてもよいインダン環であり、環Dが置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピラゾール環または置換基を有していてもよいピロール環であり、



いてもよいエチレン、置換されていてもよいプロピレンまたは置換されていてもよいエテニレン基であり、Zが ---COOH 、 $\text{---CONHSO}_2\text{R}^1$ 基(R^1 は置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)またはテトラゾリル基である請求の範囲1記載の化合物。

11. (1) {1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、(2) (1-{ (2S) -2-[(S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-チエン-3-イルペンチル} -1H-ピロール-3-イル) 酢酸、(3) {1-[(2S, 3S) -2-(1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメチル) -3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ヒドロキシプロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、
- 15 (4) {1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-ヒドロキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル] -1H-ピロール-3-イル} 酢酸、(5) {1-[(2S, 3S) -3-(4-アセチル-3, 5-ジメトキシフェニル) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル) -3-ヒドロキシプロピル]
- 20

- 1H-ピロール-3-イル} 酢酸、(6) {1-[(2S, 3S) -2-(2,
 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(4-エチル-3,
 5-ジメトキシフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-
 3-イル} 酢酸、(7) 3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ
 5 -1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メ
 チルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}
 プロパン酸、(8) 3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1
 H-インデン-2-イルメチル)-3-ヒドロキシ-3-(3, 4, 5-トリ
 メトキシフェニル) プロピル]-1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、
 10 (9) 3-{1-[(2S, 3S) -3-(4-アセチル-3, 5-ジメトキシ
 フェニル)-2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)
 -3-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、(10)
 3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
 2-イルメチル)-3-(4-エチル-3, 5-ジメトキシフェニル)-3
 15 -ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル} プロパン酸、(11) 2
 -{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-
 イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒド
 ロキシプロピル]-1H-ピロール-3-イル}-N-(メチルスルホニル)
 アセトアミド、(12) [1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ-1
 20 H-インデン-2-イルメチル)-3-(3, 5-ジメトキシ-4-メチル
 フェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(メトキシカルボニル)-1
 H-ピロール-3-イル} 酢酸、(13) N-(3-{1-[(2S, 3S) -
 2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメチル)-3-(3,
 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1H
 25 -ピロール-3-イル} プロパノイル)-2-メチルベンゼンスルホンアミ
 ド、(14) (2E)-3-{1-[(2S, 3S) -2-(2, 3-ジヒドロ

- －1H－インデン－2－イルメチル）－3－（3，5－ジメトキシ－4－メ
チルフェニル）－3－ヒドロキシプロピル】－1H－ピロール－3－イル}
アクリル酸、(15) 2－{1－[(2S, 3S)－2－(2, 3－ジヒドロ
－1H－インデン－2－イルメチル）－3－（3，5－ジメトキシ－4－メ
5 チルフェニル）－3－ヒドロキシプロピル】－1H－ピロール－3－イル}
－2－メチルプロパン酸および(16) (2E)－3－{1－[(2S, 3S)
－2－(2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－2－イルメチル）－3－（3，
5－ジメトキシ－4－メチルフェニル）－3－ヒドロキシプロピル】－1H
－ピロール－3－イル}－2－メチルアクリル酸からなる群から選ばれる請
10 求の範囲1記載の化合物。

12. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩もしくは
はその溶媒和物またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物。

- 15 13. LPA受容体拮抗薬である請求の範囲12記載の医薬組成物。

14. LPA受容体がEDG-2である請求の範囲13記載の医薬組成物。

15. 泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌
20 障害による疾患、脳関連疾患または慢性疾患の予防および／または治療剤で
ある請求の範囲12記載の医薬組成物。

16. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩もしくは
はその溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与すること
25 を特徴とする哺乳動物におけるEDG-2介在性疾患の予防および／または
治療方法。

17. EDG-2 介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの使用。

5

18. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグと LPA 受容体拮抗薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、抗コリン薬、 5α -リダクターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる 1 種以上の薬とを組み合わせるなる医薬。

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C59/66, 59/72, 65/24, 69/734, 69/92, 235/38, C07D207/08, 207/16, 207/22, 231/12, 231/14, 263/26, 263/32, A61K31/192, 31/216, 31/40, 31/415, 31/421//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C59/66, 59/72, 65/24, 69/734, 69/92, 235/38, C07D207/08, 207/16, 207/22, 231/12, 231/14, 263/26, 263/32, A61K31/192, 31/216, 31/40, 31/415, 31/421, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-293764 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 October, 2002 (09.10.02)	1-9, 12, 15, 18
X	JP 2001-226362 A (Seikagaku Corp.), 21 August, 2001 (21.08.01)	1-9, 12, 15, 18
X	JP 10-287651 A (Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH), 27 October, 1998 (27.10.98)	1-9, 12, 15, 18
X	JP 1-299283 A (CIBA-Geigy AG.), 04 December, 1989 (04.12.89)	1-9, 12, 15, 18
X	JP 62-164661 A (CIBA-Geigy AG.), 21 July, 1987 (21.07.87)	1-9, 12, 15, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 March, 2005 (29.03.05)

Date of mailing of the international search report
12 April, 2005 (12.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019456

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/031118 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 April, 2004 (15.04.04)	1-15, 17-18
P, X	WO 2004/002530 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04)	1-15, 17-18
A	WO 02/062389 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02)	1-15, 17-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019456

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2004/019456

JP 2002-293764 A	2002.10.09	AU 2002228349 A EP 1362846 A1 US 2004/0127574 A1 WO 02/059077 A1
JP 2001-226362 A	2001.08.21	EP 1106609 A2 US 2001/0003741 A1
JP 10-287651 A	1998.10.27	AU 9860624 A BR 9801150 A CA 2233925 A1 CN 1199731 A CZ 9801025 A3 DE 19802530 A1 DE 59811528 T2 EP 869121 A1 HU 9800781 A IL 123927 A KR 98081055 A MX 9802623 A NZ 330110 A RU 2198876 C2 US 5874451 A
JP 1-299283 A	1989.12.04	AU 8932252 A CA 1340463 C DE 283617 A5 DE 58907920 T2 DK 8901489 A EP 335315 A1 ES 2056137 T3 FI 8901362 A HU 49599 T IE 66248 B IL 89713 A KR 125933 B1 NO 8901286 A PT 90125 A US 5149717 A
JP 62-164661 A	1987.07.21	AU 8666817 A CA 1274522 A DE 261199 A5 DE 3678545 T2 DK 8606242 A EP 228045 A2 ES 2044834 T3 FI 8605241 A HU 46658 T NO 8605233 A PT 83992 A US 4785004 A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2004/019456

WO 2004/031118 A1	2004.04.15	AU 2003241836 A
WO 2004/002530 A1	2004.01.08	AU 2003241834 A
WO 02/062389 A1	2002.08.15	AU 2002232154 A
		EP 1364659 A1
		US 2004/0067908 A1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07C 59/66, 59/72, 65/24, 69/734, 69/92, 235/38, C07D 207/08, 207/16, 207/22, 231/12, 231/14, 263/26, 263/32, A61K 31/192, 31/216, 31/40, 31/415, 31/421 // C07M 7:00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07C 59/66, 59/72, 65/24, 69/734, 69/92, 235/38, C07D 207/08, 207/16, 207/22, 231/12, 231/14, 263/26, 263/32, A61K 31/192, 31/216, 31/40, 31/415, 31/421, C07M 7:00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2004年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2004年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN) REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	J P 2002-293764 A (武田薬品工業株式会社), 2002. 10. 09	1-9, 12, 15, 18	
X	J P 2001-226362 A (生化学工業株式会社), 2001. 08. 21	1-9, 12, 15, 18	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 29. 03. 2005		国際調査報告の発送日 12. 4. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 山本 昌広	4 V 9280
		電話番号 03-3581-1101 内線 3483	

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 10-287651 A (ヘキスト・マリオン・セル・ト 伊テラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) , 1998. 10. 27	1-9, 12, 15, 18
X	J P 1-299283 A (チバーガイギー アクチェンゲゼルシャフト) , 1989. 12. 04	1-9, 12, 15, 18
X	J P 62-164661 A (チバーガイギー アクチェンゲゼルシャフト) , 1987. 07. 21	1-9, 12, 15, 18
P, X	WO 2004/031118 A1 (小野薬品工業株式会社) , 2004. 04. 15	1-15, 17-18
P, X	WO 2004/002530 A1 (小野薬品工業株式会社) , 2004. 01. 08	1-15, 17-18
A	WO 02/062389 A1 (小野薬品工業株式会社) , 2002. 08. 15	1-15, 17-18

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲16は、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

JP 2002-293764 A	2002. 10. 09	AU 2002228349 A EP 1362846 A1 US 2004/0127574 A1 WO 02/059077 A1
JP 2001-226362 A	2001. 08. 21	EP 1106609 A2 US 2001/0003741 A1
JP 10-287651 A	1998. 10. 27	AU 9860624 A BR 9801150 A CA 2233925 A1 CN 1199731 A CZ 9801025 A3 DE 19802530 A1 DE 59811528 T2 EP 869121 A1 HU 9800781 A IL 123927 A KR 98081055 A MX 9802623 A NZ 330110 A RU 2198876 C2 US 5874451 A
JP 1-299283 A	1989. 12. 04	AU 8932252 A CA 1340463 C DE 283617 A5 DE 58907920 T2 DK 8901489 A EP 335315 A1 ES 2056137 T3 FI 8901362 A HU 49599 T IE 66248 B IL 89713 A KR 125933 B1 NO 8901286 A PT 90125 A US 5149717 A

JP 62-164661 A 1987. 07. 21

AU 8666817 A
CA 1274522 A
DE 261199 A5
DE 3678545 T2
DK 8606242 A
EP 228045 A2
ES 2044834 T3
FI 8605241 A
HU 46658 T
NO 8605233 A
PT 83992 A
US 4785004 A

WO 2004/031118 A1 2004. 04. 15

AU 2003241836 A

WO 2004/002530 A1 2004. 01. 08

AU 2003241834 A

WO 02/062389 A1 2002. 08. 15

AU 2002232154 A
EP 1364659 A1
US 2004/0067908 A1